

Aus der Klinik für Strahlentherapie (Radioonkologie)  
(Direktor Prof. Dr. Dr. Kimmig)  
im Universitätsklinikum Schleswig- Holstein, Campus Kiel

---

# **Visualisierung unterschiedlicher Seedmodelle zur Permanent-Implantation im transrektalen Ultraschall**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Würde eines Doktors der Zahnheilkunde der  
Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von  
**MAREN KLEINE**  
aus Hagen  
Kiel 2011

1. Berichterstatter: PD Dr. rer. nat. Frank-Andre Siebert

2. Berichterstatter: Prof. Dr. rer. nat. Claus-C Glüer

Tag der mündlichen Prüfung: 23.02.2012

Zum Druck genehmigt: Kiel, den 23.02.2012

Gez. Prof. Dr.med. Dr. rer. nat. Bernhard Kimmig

# Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Einleitung und Fragestellung</b>	<b>Seite</b>
1.1	Das Prostatakarzinom	1
1.2	Prostata-Brachytherapie	2
1.3	Fragestellung	6
<b>2.</b>	<b>Material und Methoden</b>	
2.1	Seedtypen	6
2.2	Versuchsaufbau 1 (Gelphantom)	10
2.3	Versuchsaufbau 2 (Wassertank)	14
2.4.	Auswertungen	16
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse</b>	
3.1	90°-Darstellung der Seeds im Gelphantom	18
3.1.1	EchoSeeds®6734	19
3.1.2	OncoSeeds®6711	19
3.1.3	Bebig IsoSeedS06	20
3.1.4	Bebig IsoSeedS017	20
3.1.5	Nomos Prospera®I-125	21
3.1.6	InterSource®I-125	22

3.1.7	Draximage Brachy-Seed®I-125 LS101	22
3.1.8	ProstaSeed®I-125	23
3.1.9	TheraSeeds®Pd-103	23
<b>3.2</b>	<b>Darstellung der Seedmodelle im Wassertank</b>	<b>25</b>
3.2.1	EchoSeeds®6734	25
3.2.2	OncoSeeds®6711	26
3.2.3	Bebig IsoSeedS06	28
3.2.4	Bebig IsoSeedS017	29
3.2.5	Nomos Prospera®I-125	31
3.2.6	InterSource®I-125	32
3.2.7	Draximage Brachy-Seed®I-125 LS101	34
3.2.8	ProstaSeed®I-125	35
3.2.9	TheraSeeds®Pd-103	37
<b>3.3</b>	<b>Auswertung der detektierten Seedlängen in den gemessenen Angulationen</b>	<b>39</b>

## **4. Diskussion**

<b>4.1</b>	<b>Unterschiede in der Ultraschallbildgebung der einzelnen Seeds und deren eindeutige Identifizierung</b>	<b>41</b>
<b>4.2</b>	<b>Auswirkung der Oberflächenbeschaffenheit und Aufbau der verschiedenen Seedmodell auf die Ultraschalldarstellung</b>	<b>42</b>
<b>4.3</b>	<b>Auswirkung einer Verdrehung der Seedmodelle aus der Längsrichtung</b>	<b>43</b>

<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>44</b>
-----------	------------------------	-----------

<b>6. Literaturverzeichnis</b>	<b>46</b>
<b>Danksagung</b>	<b>48</b>
<b>Lebenslauf</b>	<b>49</b>

# 1.Einleitung

## 1.1 Das Prostatakarzinom

Das Prostatakarzinom ist in Deutschland die am häufigsten gestellte Krebsdiagnose, gefolgt vom Lungenkarzinom und Kolonkarzinom. Europaweit werden pro Jahr etwa 85.000 Neuerkrankungen festgestellt, in Deutschland waren es im Jahr 2004 58.570 Fälle. 208.800 Patienten starben daran [Gemeinsame Pressemitteilung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.]. In den letzten Jahren fiel sogar eine ansteigende Zahl der neu diagnostizierten Fälle auf, die aber wahrscheinlich auf einer verbesserten Diagnostik beziehungsweise Vorsorgeprogrammen basiert als auf einem wirklichen Anstieg der Fallzahlen.

Die Strahlentherapie stellt eine alternative Behandlungsmöglichkeit zur radikalen Prostatektomie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom dar [5]. Nebenwirkungen der radikalen Prostatektomie sind Blutverlust und Verletzungen des Rektums sowie Harninkontinenz, erektile Dysfunktion und Anastomosenstrikturen. Innerhalb der Strahlentherapie wird die externe oder perkutane Radiotherapie von der internen Brachytherapie unterschieden. Vorteile der Strahlentherapie sind der Wegfall der OP-Risiken und die Möglichkeit der ambulanten Therapie. Nachteile der Therapie sind Nebenwirkungen wie Durchfall, Brennen beim Wasserlassen. Spätschäden können bleibende Schädigungen des Darms (Radioproktitis, Radiocolitis) [18] oder der Harnblase (Radiocystitis) sein. Zudem werden erektile Dysfunktion und Inkontinenz beschrieben. Bei bereits metastasiertem Karzinom kann die Strahlentherapie nur noch palliativ, aber nicht mehr kurativ eingesetzt werden. Hingegen kann die Brachytherapie bei einem Rezidiv nach vorangegangener externer Bestrahlung ebenfalls erfolgreich als Therapiemöglichkeit eingesetzt werden. Dies konnte Beyer in einer retrospektiven Studie deutlich zeigen [3]. Für den Erfolg der Brachytherapie ist seitens der behandelnden Ärzte unter anderem eine genaue und strenge Indikationsstellung von herausragender Bedeutung [2].

## 1.2 Prostata-Brachytherapie

Man unterscheidet die operative permanente Implantation von  $^{125}\text{Jod}$ - oder  $^{103}\text{Palladium}$ -Strahlern, sogenannten Seeds, als Low-dose-rate-Brachytherapie (LDR) und das temporäre Einbringen von Strahlern mittels Afterloading-Geräten (z.B. mit  $^{192}\text{Iridium}$ -Quellen) als High-dose-rate-Brachytherapie (HDR). Die LDR-Brachytherapie mit Seeds kommt heute bei lokal begrenztem Prostatakarzinom und niedrigem Risikoprofil zum Einsatz. Bei Patienten mit kapselüberschreitendem oder samenblaseninfiltrierendem Karzinom steht die HDR- Brachytherapie in Kombination mit der externen konformalen Radiotherapie als Therapie der Wahl im Mittelpunkt.

Die zylinderförmigen Seeds der LDR-Therapie besitzen eine Länge von 4.5mm und einen Durchmesser von 0.8mm. Bei Iod-125-Strahlern beträgt die Halbwertszeit 59.4 Tage, die Energien der niedrigenergetischen Gammastrahlung liegen, abhängig vom Seedmodell, zwischen 27 und 35 keV.

Zur Vorgehensweise bei der Seed-Implantation bestehen zwei Hauptmöglichkeiten. Die erste Methode wurde von Blasko et al. in Seattle in den USA etabliert [4]. Hierbei werden mittels transrektalen Ultraschalls (TRUS) präoperativ Schichtbilder der Prostata aufgenommen und die Bestrahlungsplanung vorgenommen. Am Operationstermin muss der Patient genauso wie bei der Planung positioniert werden, um anschließend die Applikation durchzuführen. Die Berechnung der Dosisverteilung der applizierten Seeds erfolgt einige Wochen später CT-gestützt. Nachteilig ist hierbei die exakte Repositionierung der Prostata zum Operationstermin [11].

Um diese Nachteile zu umgehen, stellten Stock et al. [16] eine alternative Möglichkeit vor. Hier wird in der Voruntersuchung vor allem das Prostatavolumen mittels TRUS ermittelt, um die benötigte Anzahl der benötigten Seeds errechnen zu können. Die TRUS- basierte Bestrahlungsplanung erfolgt erst unmittelbar am OP-Termin, so dass im Anschluss die Seedimplantation bei unveränderter Prostatalage vorgenommen werden kann. Dieses Vorgehen bedeutet jedoch, dass die Abläufe optimal aufeinander abgestimmt sein müssen, da der Patient in Vollnarkose bzw. Spinalanästhesie verbleibt. Zudem kann man durch optimierte Abläufe das beteiligte Personal vor eventuellen Strahlenschäden besser schützen [12].

Für die Seedimplantation wird der Patient katheterisiert und in Steinschnittlage gelagert (s. Abb. 1, oben). Die Blase wird in der Regel mit Kontrastmittel gefüllt, so

dass sie sich im Röntgenbild gut von der Prostata unterscheiden lässt. Die Urethra wird mit dem Katheter visualisiert. Zur Erhöhung des Kontrastes im Ultraschallbild befindet sich im Katheder ein schaumiges Luft-Ultraschallgel-Gemisch. Eine Ultraschallsonde wird transrektal eingeführt und ist mit dem Bestrahlungsplanungsrechner verbunden. Dieser macht die ihm übermittelten Ultraschallbilder sichtbar. Zusätzlich kann die Positionierung der Nadeln und Seeds mit Hilfe eines Röntgengerätes überwacht werden. Um später eine optimale Positionierung der Seeds zu erreichen, wird die Prostata symmetrisch auf einem sogenannten Template abgebildet. Das Template mit seinen rastergleichen Markierungen stellt die Schablone für die Seedplatzierung dar. Durch das Koordinatensystem ist eine genaue Positionierung der Implantationsnadeln unter fortlaufender Echtzeit-(realtime) Ultraschallkontrolle möglich.

Mit Hilfe des Bestrahlungsplanungsrechners werden äquidistante transversale Ultraschallschichten im Abstand von typischerweise 5mm akquiriert. Aus diesen Daten berechnet das Planungsprogramm einen dreidimensionalen Volumendatensatz anhand dessen der Bestrahlungsplan erstellt wird (s. Abb. 1, unten). Dieser definiert die dreidimensionale Position der Seeds in der Prostata. Die Dosierung erfolgt in der Regel derart, dass die Dosis innerhalb der Prostata 145Gy beträgt. Risikoorgane wie das Rektum oder die Urethra werden im Bestrahlungsplan besonders berücksichtigt. Die Implantationsnadeln werden entsprechend des Bestrahlungsplanes über spezielle Applikationsgeräte, wie den Mick-Applikator, mit den benötigten Seeds beladen und Template-geführt in die Prostata eingelegt.

Kontrolliert wird der Vorgang der Seedablage durch Ultraschall (TRUS)-Bildgebung. Die Ultraschall-Visualisierung eignet sich besonders für die Weichteildarstellung der Prostata und der umliegenden Organe. Zudem sind die Implantationsnadeln sowie die Seeds mit diesem Verfahren in der Regel gut zu detektieren. Die Position der Seeds ist zuvor im Planungsprogramm festgelegt worden. Soll beispielsweise ein Strahler an die Template-Koordinate D20 gelegt werden, führt der Operateur die hohle Implantationsnadel in die Template-Position D20 in der richtigen Tiefe in die Prostata ein. Strahler können jetzt, etwa mit dem Mick-Applikator, durch die hohle Implantationsnadel in die Drüse eingelegt werden. Diese Prozedur erfolgt unter Ultraschallbildgebung, mit der sowohl die Implantationsnadel als auch der implantierte Strahler visualisiert werden können. Somit kann bei geeigneter Bildqualität in Echtzeit überprüft werden, an welcher Position ein Seed abgelegt wurde. Weicht



diese von der geplanten Position im Bestrahlungsplan ab, kann die „wahre“ Seed-Position im Planungsprogramm angepasst werden, was zu einer realistischeren Dosisberechnung im Patienten führt. Variationen in den Seed-Positionen sind häufig unvermeidbar, da die Prostata ein flexibles Weichteilgewebe ist. Zudem kann die Bestimmung der Seed-Koordinaten durch Verkippungen der länglichen Strahler in der Drüse beeinträchtigt werden.

Die Bestimmung der Seed-Positionen ist von immenser Bedeutung, da eine zu niedrige Dosis zu einem Rezidiv führen kann; eine zu hohe Dosis kann dagegen Strahlenschäden hervorrufen. Diese können z. B. als Harninkontinenz, Erkrankungen des Rektums oder in Form von Potenzstörungen auftreten. Die Ultraschall-Visualisierung der implantierten Seeds ist somit von besonderer Wichtigkeit.

Zur Dokumentation erfolgt im Anschluss an die Implantation in der Regel noch eine Röntgenübersichtsaufnahme. Des Weiteren wird vom Patienten eine Computertomographie oder eine Magnetresonanztomographie angefertigt. Die dabei akquirierten Volumendatensätze dienen dazu, die Strahler im Bezug zur Prostata und den Risikoorganen exakt zu lokalisieren. Diese Nachplanung ist allerdings mit Schwierigkeiten verbunden, wie in der Literatur [Siebert et al. Radiother Oncol (2007) 316-323] belegt ist.

Eine gute und eindeutige Ultraschall-Visualisierung der Seeds bereits in der Implantationsphase ist somit vorteilhaft. So kann bereits während der Operation der Bestrahlungsplan gegebenenfalls angepasst und optimiert werden. Zudem ist eine nachträgliche Entfernung von Seeds aus der Prostata nicht mehr möglich, so dass sehr konzentriert und optimiert gearbeitet werden muss.

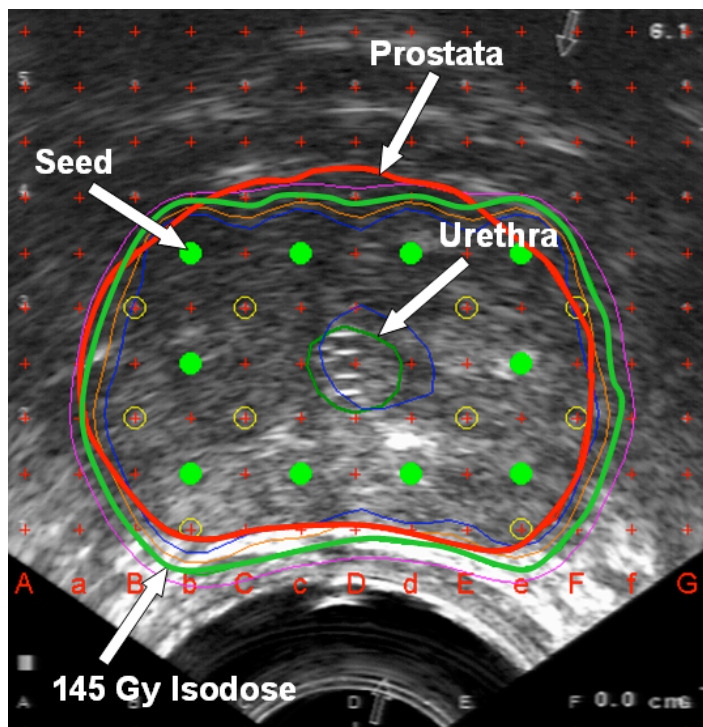
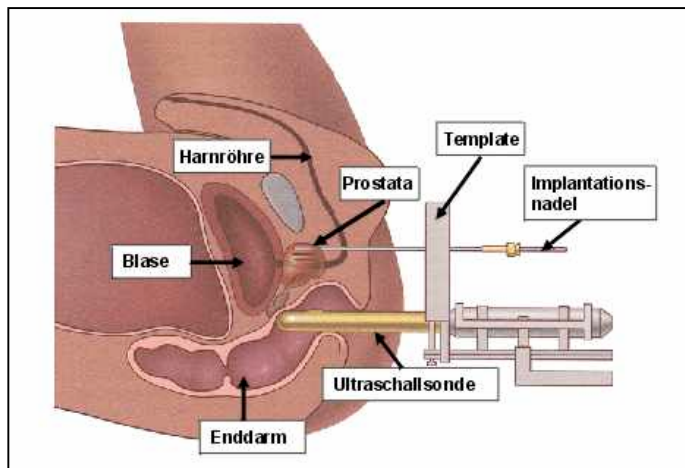


Abb. 1 Die obere Abbildung zeigt einen OP-Situs bei der Seed-Applikation; in der unteren Grafik ist eine Implantationsplanung am Computer dargestellt. Auf dem transrektalen Ultraschallbild unten ist zentral die Urethra markiert. Um diese verteilt sieht man die geplanten Seed-Positionen mit dem Template als Schema-Vorgabe sowie die markierte Ausdehnung der Prostata in rot. Zusätzlich sind die Isodosenlinien eingezeichnet. Die Isodosenlinie der Verschreibungsdosis (145 Gy) ist grün dargestellt.

### 1.3 Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit sind anhand von Phantomuntersuchungen die

Ultraschallreflexionseigenschaften verschiedener Seedmodelle untersucht und miteinander verglichen worden.

Insbesondere wurden folgende Fragestellungen untersucht:

- Weicht die Ultraschallbildgebung verschiedener Seedmodelle voneinander ab, bzw. sind einige der untersuchten Seedmodelle besser zu visualisieren als andere?
- Wirkt sich die unterschiedliche Oberflächenbeschaffenheit und Form der Seed-Enden der untersuchten Seedmodelle auf deren Visualisierung aus?
- Wie beeinflusst eine Verdrehung der Strahler aus der Längsrichtung<sup>1</sup> die sonografische Darstellung?

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Seedtypen**

Für diese Arbeit wurden uns abgeklungene, nicht-radioaktive Seeds von verschiedenen Herstellern zur Verfügung gestellt (s. Tab. 2). Diese sind baugleich mit radioaktiven Seeds. Als Isotop wird I-125 (Iod-125) bzw. Pd-103 (Palladium-103) verwendet [17]. Pd-103 wird vor allem im amerikanischen Raum bei schnell und aggressiv wachsenden Tumoren als Strahlungsquelle benutzt. Die spezifischen Eigenschaften der radioaktiven Quellen sind in Tabelle 1 dargestellt. Luftkermaleistung und Aktivität werden von der Klinik spezifiziert. Sämtliche Seeds, die einem Patienten implantiert werden, besitzen die gleiche Aktivität und Luftkermaleistung. Am UK S-H in der Klinik für Strahlentherapie in Kiel finden I-125-Seeds mit einer Aktivität von 0.5 mCi pro

---

<sup>1</sup> Längsrichtung: Seeds liegen senkrecht zum sich ausbreitenden Ultraschall

Strahler Verwendung. Die Aktivität bezieht sich dabei auf den Tag der Implantation.

Eigenschaften	I-125	Pd-103
Halbwertszeit ( $T_{1/2}$ )	59.4 Tage	16.97 Tage
Energie	27-35 keV	20-23 keV
Luftkermaleistung	0.35 - 1.1 $\mu\text{Gym}^2/\text{h}$	1.0 - 2.7 $\mu\text{Gym}^2/\text{h}$
Aktivität	0.3 - 0.9 mCi	0.7 - 2.1 mCi

Tab. 1 Physikalische Eigenschaften der Strahler

Hersteller	Verwendeter Seedtyp
Oncura 401 Plymouth Road, Suite 130, Plymouth Meeting, PA 19462-1645, U.S.A.	EchoSeeds <sup>®</sup> 6734 (EchoSeed) OncoSeeds <sup>®</sup> 6711 (OncoSeed)
Urorad GmbH, 72355 Schömburg	InterSource <sup>®</sup> -125 (InterSource)
Mentor, Santa Barbara, CA, U.S.A.	ProstaSeed <sup>®</sup> I- 125 (ProstaSeed)
Theragenics Corporation®, 5203 Bristol Industrial Way, Buford, GA 30518, UK	TheraSeeds <sup>®</sup> (200) Pd-103 (TheraSeed)
Eckert & Ziegler, BEBIG GmbH, Robert- Rössle-Straße 10, 13125 Berlin, Deutschland	Bebig IsoSeedS06 <sup>®</sup> (IsoSeedS06) Bebig IsoSeedS17 <sup>®</sup> (IsoSeedS17)
ITM AG, Lichtenbergstraße 1, 85748 Garching, Deutschland	Draximage BrachySeed <sup>®</sup> I-125 LS 101 (BrachySeed)
North American Scientific, 20200 Sunburst Street, Chatsworth, CA 91311, U.S.A.	Nomos Prospera <sup>®</sup> I-125 Model MED3631- A/M (Prospera)

Tab. 2 Übersicht der in dieser Studie verwendete Seedtypen mit den entsprechenden Herstellerfirmen. Die in dieser Arbeit verwendeten Bezeichnungen für die Seedmodelle sind in Klammern gesetzt.

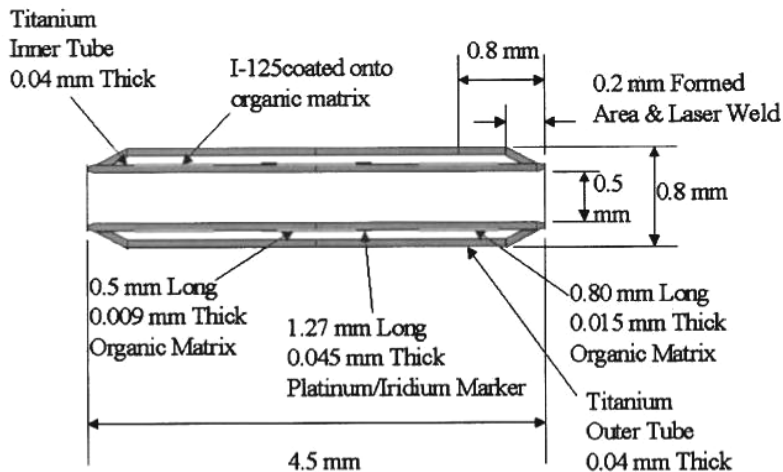


Abb. 2 Beispiel für den Aufbau eines Seeds anhand des InterSource-Typs

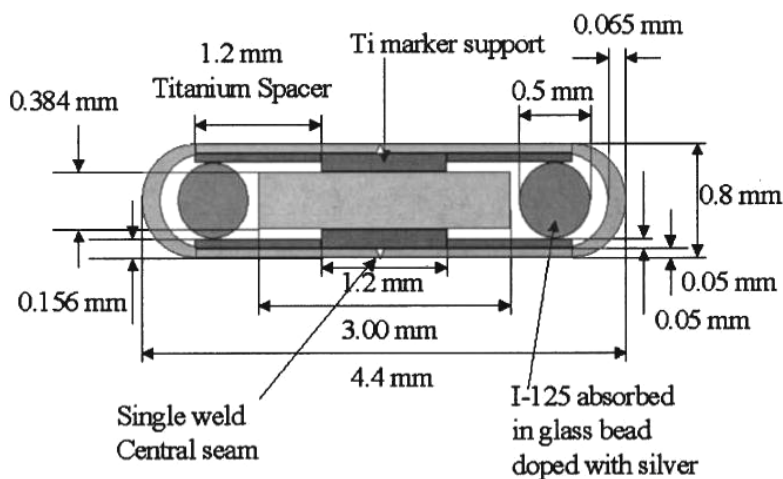


Abb. 3 Beispiel für den Aufbau eines Seeds anhand eines BrachySeed

Es gibt unterschiedliche Seedmodelle die sich in ihrem Aussehen und Aufbau voneinander unterscheiden. Diese Unterschiede haben Heintz et al. [10] untersucht und dargestellt. Um die Variationen im Seedaufbau zu verdeutlichen, wurden zwei, in ihrem Aufbau unterschiedliche Seedmodelle in Abbildung 2 und 3 schematisch skizziert. Die verschiedenen Materialien und Bauweisen legen die Vermutung nahe, dass sich die Visualisierung in den bildgebenden Verfahren wie Ultraschall, Computertomographie oder Magnetresonanztomographie ebenfalls unterscheidet.

Die meisten der von uns verwendeten Seedmodelle zeigten eine leicht aufgeraute Oberfläche, die bei dem BrachySeed mittig durch einen schmalen Abschnitt glatter

Oberfläche unterbrochen wird (s. Abb. 10). Das einzige Seedmodell mit glatter aber dennoch durch eine Riffelung vergrößerter Oberfläche war der EchoSeed (s. Abb. 4). Des Weiteren zeigten sich Unterschiede in der Gestaltung der Seedenden. Der InterSource und TheraSeed haben offen gestaltete Enden, die aber bei InterSource an der Oberfläche ebenfalls glatt sind (s. Abb. 6 und 8). Dieser Seed verjüngt sich zu seinen Enden, während das zweite Seedmodell mit offen gestalteten Enden, der TheraSeed, einen Zylinder darstellt. Die Enden der anderen verwendeten Seedmodelle waren kugelig verschlossen (s. Abb. 4,5,7,9,10,11 und 12). Der InterSource war als einziges Seedmodell innen hohl; alle anderen verwendeten Seedmodelle waren dagegen nach innen verschlossen.



Abb. 4 **EchoSeed**



Abb. 5 **OncoSeed**



Abb. 6 **InterSource**



Abb. 7 **ProstaSeed**



Abb. 8 **TheraSeed**



Abb. 9 **IsoSeedS06**



Abb. 10 **BrachySeed**



Abb. 11 **IsoSeedS17**



Abb. 12 **Prospera**

## 2.2 Versuchsaufbau 1 (Gel-Phantom)

Da die Ultraschall- Untersuchungen dieser Arbeit unter gleichen und reproduzierbaren Bedingungen durchgeführt werden sollten, konnten sie nicht in-vivo stattfinden. Eine methodische Schwierigkeit bestand bei dieser Arbeit darin, ein geeignetes Material zu finden, welches einerseits die Ultraschalleigenschaften des menschlichen Körpers simuliert und in dem andererseits Seeds für die Messungen

fixiert werden können. Zur Einbettung der Strahler wurde für diesen Versuchsteil die SeaKem®LE Agarose <sup>2</sup> verwendet. Dieses Produkt wird häufig zur Elektrophorese benutzt. Für das Gel-Phantom war die Agarose nach unseren Einschätzungen sehr gut zu handhaben, da es einerseits einen hohen Wasseranteil besitzt, und somit eine der menschlichen Prostata ähnliche Dichte und sonografische Eigenschaften zeigt. Andererseits ließ es sich sehr gut verarbeiten.

Al-Qaisieh et al. [1] griffen zu einem ähnlichen Material für ihr Ultraschallphantom. Sie setzten der Masse außerdem noch Glycerol und Cellulosepartikel bei um die sonografischen Eigenschaften der menschlichen Prostata anzunähern.

#### Anwendung des Agarosepulvers:

Zwei Gramm Agarosepulver werden in 100 Milliliter Aqua dest. aufgelöst. Die Lösung wird anschließend bei 700 Watt in einem Mikrowellengerät bis zum Sieden erhitzt. Nach eineinhalb Minuten wird die Lösung vorsichtig erneut umgerührt, um eventuelle Bodensätze zu vermeiden. Anschließend wird die Lösung für eine weitere halbe Minute in der Mikrowelle erhitzt. Dabei ist zu beachten, dass die Lösung für mindestens eine Minute sprudelnd kocht, so dass das Pulver vollständig gelöst ist.

Die angerührte Agaroselösung wird im flüssigen Zustand in einen Plexiglascontainer (Gelphantom, s. Abb. 13, Größe 10x6x6 cm) gefüllt. Dieser hat im unteren Drittel eine kreisrunde Aussparung in den gegenüberliegenden Seitenwänden. Durch diese wird nach Abbindung der Agarose die Ultraschallsonde eingeführt. Während der Einfüll- und Abbindephase ist die Öffnung mit einem Plexiglasrohr (Durchmesser 3cm) verschlossen. Zur Fixierung der Seeds in Versuchsaufbau 2 wurde ein medizinisches Haftspray (Hautkleber 7730 der Fa. Hollister Inc., Illinois, U.S.A.) verwendet, welches normalerweise zur Befestigung von Epithesen dient.

In der ersten Versuchsreihe wurden die verschiedenen Seedmodelle hinsichtlich ihrer Darstellung im Ultraschallbild miteinander verglichen. Dies erfolgte mithilfe des selbstkonzipierten Gel-Phantoms im Plexiglascontainer (s. Abb. 13, 14). In dieses wurden die Seeds nebeneinander und in einer festgelegten Reihenfolge in die Agarmasse eingebettet. Sie waren mit ihrer Längsachse in einem Winkel von 90°(senkrecht) zum sich ausbreitenden Ultraschall, und parallel zum Ultraschallkopf

---

<sup>2</sup> BioWhittaker, Molecular Applications Inc.



ausgerichtet. Um zu verhindern, dass sich zwischen den Agarschichten eine Grenzschicht ausbildet, die eventuell das spätere Ultraschallecho beeinflussen könnte, wurde so lange mit dem Einbetten der Seeds gewartet, bis die Masse zu gelieren begann. Anschließend wurde zügig damit begonnen, die Seeds einzulagern und das Phantom mit dem restlichen noch flüssigen Agar aufzufüllen, so dass alle Seeds gleichmäßig bedeckt waren.

Die ersten Messungen zeigten, dass die Seeds zu dicht am Schallkopf platziert waren. Daraufhin wurde die Distanz zwischen Seeds und Schallkopf von 2cm auf 4cm erhöht. Des Weiteren war darauf zu achten, dass die Distanz zwischen Seeds und der Oberfläche des Agarosegels ausreichend war (mind. 1cm), da diese ansonsten durch Ultraschallreflexionen die Messungen störte und als Grenzschichtreflexion in den Ultraschallabbildungen wiederzufinden war. Sobald das Gel ausgehärtet war, wurde die Ultraschallsonde in das Gelphantom eingebracht und die Messungen konnten beginnen. Zur Verbesserung der akustischen Ankopplung fand, wie bei realen Implantationen, ein Wasservorlauf Verwendung. Dieser bestand aus einem wassergefüllten Ballon mit ca. 25 ml Füllung, der die Schallsonde umgab. Zusätzlich wurde die Sonde mit einer Schicht Ultraschallgel versehen. Somit war sichergestellt, dass sich zwischen Ultraschallsonde und den Seeds keine störenden Luftbläschen befanden.

Da die Doktorandin zu Anfang der Experimente keinerlei Erfahrung mit dem TRUS-Verfahren besaß, wurde sie von ihrem Betreuer im Umgang mit der Technik und den Ultraschallbildern trainiert und die gewonnenen Ergebnisse stichprobenartig, ebenfalls von ihrem Betreuer kontrolliert.

Für sämtliche durchgeführten Versuche dieser Studie wurde das Ultraschallgerät Falcon 2101 der Firma BK-Medical (Herlev, Dänemark) mit einer Rektalsonde Typ 8658 (Frequenz 6.5 MHz) verwendet. Die Ortsauflösung im transversalen Bereich beträgt bei dieser Sonde 0.5 mm. Die gewonnenen Bilddaten wurden mittels eines Videokabels an einen PC übermittelt und von einer Videokarte empfangen. Aufnahme und Speicherung der 8-Bit Grauwert-Bilddaten erfolgte mit der Vitesse<sup>®</sup>-Software (Version 2.0) der Firma Varian Medical Systems (Charlottesville, VA, U.S.A.).

Ursprünglich waren auch die Versuche für die Winkelabhängigkeit der Seeddarstellung in diesem Versuchsaufbau geplant. Bei den ersten Winkeln zeigte sich aber, dass das Phantom für die Messung der Winkelabhängigkeit nicht geeignet

war. Für Winkel größer  $20^\circ$  hätte das Phantom sehr stark gekippt werden müssen, wodurch die übrigen Kriterien (Abstand Ultraschallsonde-Seed und Seed-Geloberfläche) nicht eingehalten werden konnten. Aus diesem Grund wurde Versuchsaufbau 2, der im Folgenden beschrieben wird, für die Winkelmessungen geplant und umgesetzt.

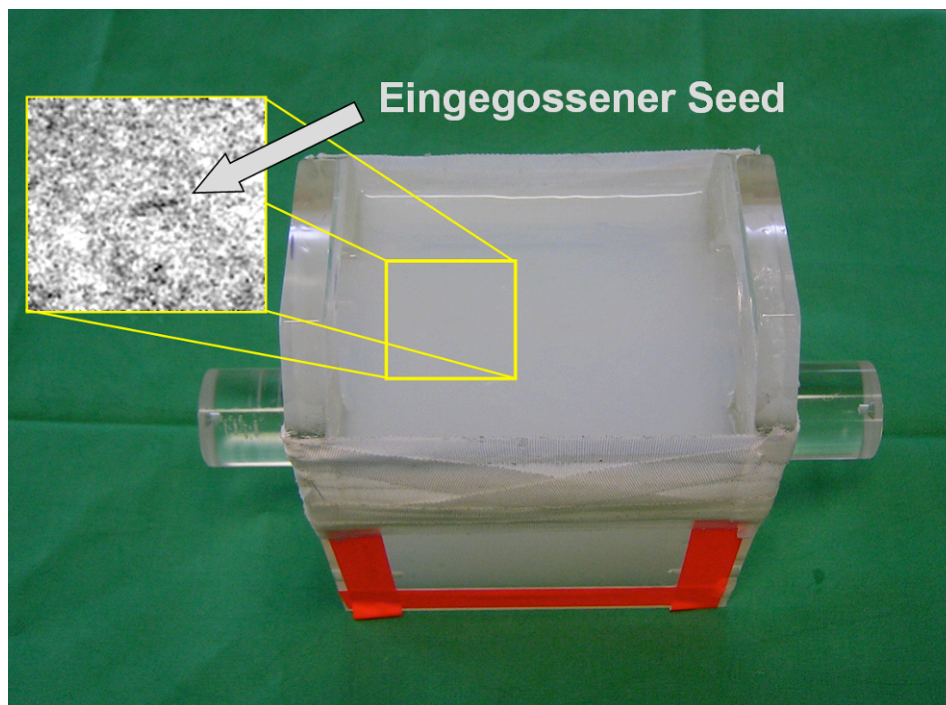


Abb. 13 Versuchsaufbau 1 (Gelphantom). Die nicht-aktiven Strahler wurden mit in das Agarose-Gel eingegossen. In dieser Abbildung ist ein oberflächennaher Seed erst nach Kontrastanhebung im digitalen Bild (Pfeil) optisch zu erkennen.

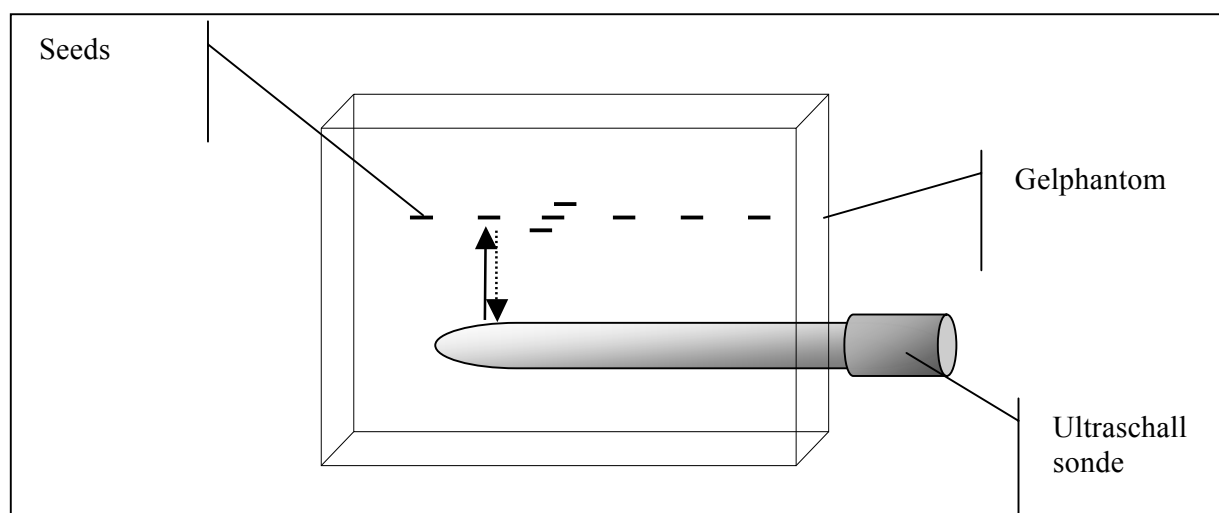


Abb. 14 Skizze Versuchsaufbau 1 (Gelphantom, der Winkel zwischen Schallausbreitung und Seed-Längsachse beträgt  $90^\circ$ )

### 2.3 Versuchsaufbau 2 (Wassertank)

Die zweite Versuchsreihe wurde mit Hilfe eines weiteren Versuchsaufbaus durchgeführt (s. Abb. 16). Hierzu wurde eine Polyethylenfolie stramm über einen Plastikzylinder, Durchmesser 5cm, gespannt. Dieser wurde mittels eines Templates an dem Ultraschallkopf befestigt. Um den Wasserdruck beim Einbauen und beim Drehen auf die Folie zu verringern, wurde der Zylinder mehrmals perforiert. Der Zylinder war an dem Template beweglich befestigt, so dass die verschiedenen Winkel anhand einer angebrachten Skala eingestellt werden konnten. Die Dummy-Seeds wurden mit dem medizinischen Sprüh-Klebstoff auf der Folie befestigt. Dazu wurde der Seed kurz in ein Klebstofftröpfchen getaucht und mit Hilfe einer Pinzette auf die Folie gelegt, wo der Klebstoff aushärten konnte. Ebenfalls zu beachten war, dass der Seed nicht allseitig von Kleber umhüllt ist, sondern nur so viel Kleber rückseitig daran haftet, wie für eine ausreichende Haftung auf der Folie notwendig ist. Zu viel Klebstoff am Seed hätte zu Verfälschungen der Messungen führen können. Sobald der Kleber getrocknet war, wurde das Template am Ultraschallkopf befestigt und in ein Wasserbad getaucht (Leitungswasser, mind. 30 min. abgestanden, um Luftbläschen in der Flüssigkeit zu vermeiden,  $T = 37^{\circ}\text{C}$ ). Mit diesem Versuchsaufbau war es möglich, wie in Abbildung 15 dargestellt, die Seeds um ihre Querachsen von  $90^{\circ}$  bis  $10^{\circ}$  im Ultraschallfeld definiert zu rotieren. Ausgewertet wurden Ultraschall-Bilddaten in  $5^{\circ}$ -Inkrementen von  $90^{\circ}$  bis  $10^{\circ}$ . Eine Drehung über  $10^{\circ}$  hinaus war bei dem verwendeten Versuchsaufbau nicht möglich, da die Befestigung der Folie den Seed abgeschattet hätte.  $90^{\circ}$  heißt in der Nomenklatur dieser Arbeit, dass der Seed mit seiner Längsachse parallel zum Ultraschallkopf steht und senkrecht zum sich ausbreitenden Ultraschall. In dieser Ausrichtung befinden sich die Strahler auch während einer Implantation im Patienten.

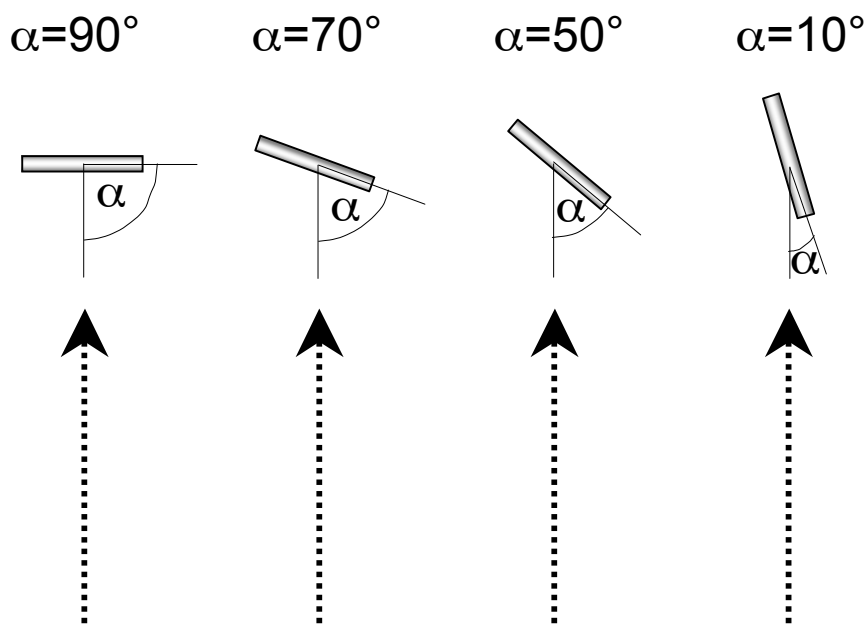


Abb. 15 Lage der Seeds zum sich ausbreitenden Ultraschall. Die Ausbreitungsrichtung der Schallwellen ist gestrichelt dargestellt.

Auch für diese Messungen fand das Ultraschallgerät (Sondentyp 8658, Scanner: Falcon 2101) der Firma BK-Medical bei einer Frequenz von 6.5 MHz Verwendung.

Bei sämtlichen Ultraschalluntersuchungen wurden Scan-Parameter genutzt, die auch klinisch für Seed-Implantationen eingesetzt werden. Die Zoom-Stufe blieb konstant bei Stufe 2, die Verstärkung wurde auf 46% gesetzt, die Bildrate betrug 17 Bilder/s. Die Fokussierung war bei allen Messungen konstant 1.1, die Bildglättung wurde auf 1 gestellt, sowie die Time Gain Compensation (TGC) bzw. Tiefenausgleich in Mittelstellung gehalten. Somit waren für sämtliche durchgeführten Messungen die Bedingungen am Ultraschallgerät identisch.

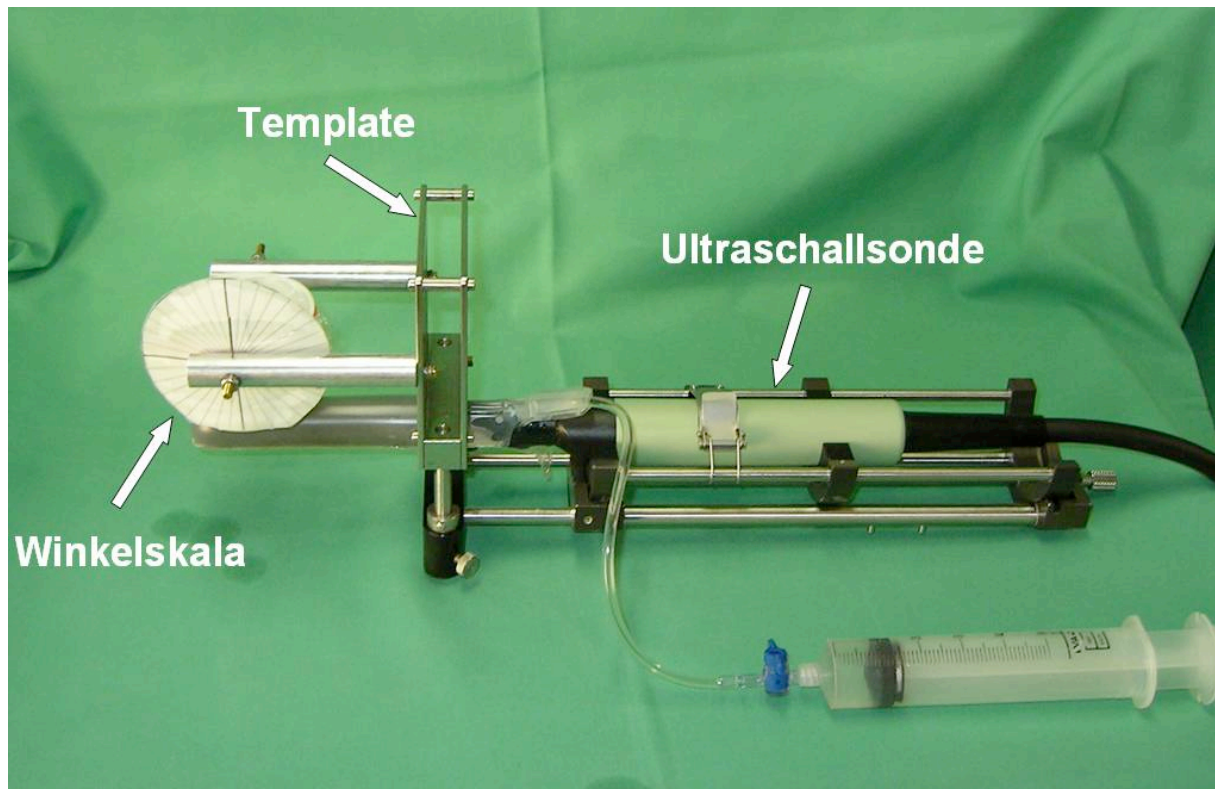


Abb. 16 Versuchsaufbau 2; Ultraschallsonde für die rektale Untersuchung mit dem daran befestigten Plastikzylinder (etwas verdeckt hinter der Winkelskala) einschließlich der Winkel-Skala. Der Zylinder (teilweise verdeckt durch die runde Skala) ist beweglich an der Ultraschallsonde befestigt, um die entsprechenden Winkel einstellen zu können.

## 2.4 Auswertungen

Zur Auswertung wurden die von uns ermittelten und gespeicherten Ultraschallbilder verwertet, also digitale Bilder. Gemessen wurde die mittlere optische Dichte (MOD) der jeweiligen Ultraschallechos in einem eng definierten Bereich (Region of Interest: ROI) der digitalen Ultraschallbilddaten. Die MOD entspricht dem Mittelwert der Gesamtintensitäten des ausgewerteten Ultraschallechos in der ROI. Dazu wurde mit dem Bildverarbeitungsprogramm *ImageJ* (Version 1.41) eine kreisförmige ROI zentral über das Ultraschallecho platziert (s. Abb. 17). Dieser stellte dann den Y-Wert in den Diagrammen dar. Der X-Wert wurde von dem Winkel bzw. der Versuchsreihe gebildet. Der Durchmesser des Kreises betrug 74 Pixel. Des Weiteren wurden durch die Darstellungen der Seedechos in *ImageJ* Profillinien aus den Ultraschallbildern extrahiert und zusätzlich zur Beurteilung der Sichtbarkeit herangezogen. Diese Profillinien verlaufen durch das Strahlerecho in Richtung des Schallwandlers. *ImageJ*

ist ein plattformunabhängiges Programm, welches vielfach für die medizinische und wissenschaftliche Bildanalyse verwendet wird. Das Programm ist *public domain*, d.h. gemeinfrei (<http://rsb.info.nih.gov/ij/>). In Abbildung 18 ist eine derartige Profillinie im Ultraschallbild eingezeichnet. Zur Rauschunterdrückung wurden die Profillinien über eine Breite von 10 Pixeln gemittelt. Aus den Profilen wurden die Steigungen der proximalen und distalen Echoflanken  $m_p$  und  $m_d$  sowie die Plateaulänge  $p$  bestimmt (Abb. 18). In Microsoft Excel (2003) wurden pro Steigung manuell zwei Punkte  $(x_1/y_1)$  und  $(x_2/y_2)$  aus den Profilen bestimmt, mit denen die Steigungsgerade nach

$$m_{p/d} = (y_2 - y_1) / (x_2 - x_1)$$

berechnet wurde. Die Plateaulänge wurde ebenfalls aus den Messpunkten in Excel gemessen. Tabelle 3 beinhaltet sämtliche Messwerte der quantitativen Profilmessung.

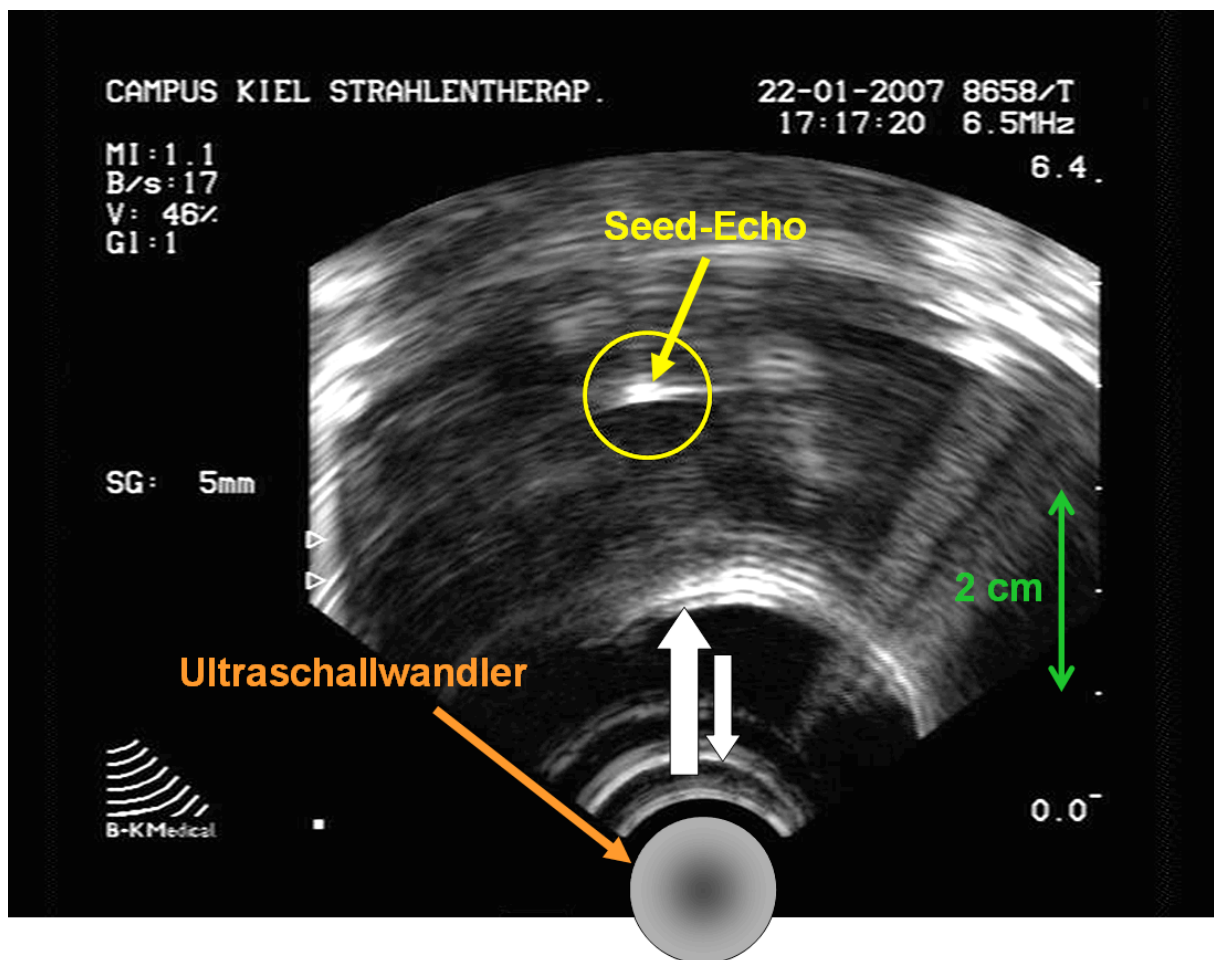


Abb. 17 Transrektales Ultraschallbild eines EchoSeeds. Der Ultraschallwandler befindet sich in der Mitte unten im Bild. Von ihm gehen die Schallwellen aus und werden teilweise an Objekten wie den

Seeds reflektiert bzw. gestreut und schließlich vom Schallwandler wieder empfangen. Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Laufzeiten der Signale können im Ultraschallgerät jetzt daraus Bilddaten, wie hier dargestellt, berechnet werden. In gelb eingezeichnet ist die kreisförmige ROI um das Ultraschallecho eines Seeds. Rechts im Bild ist zudem ein Größenmaßstab dargestellt.

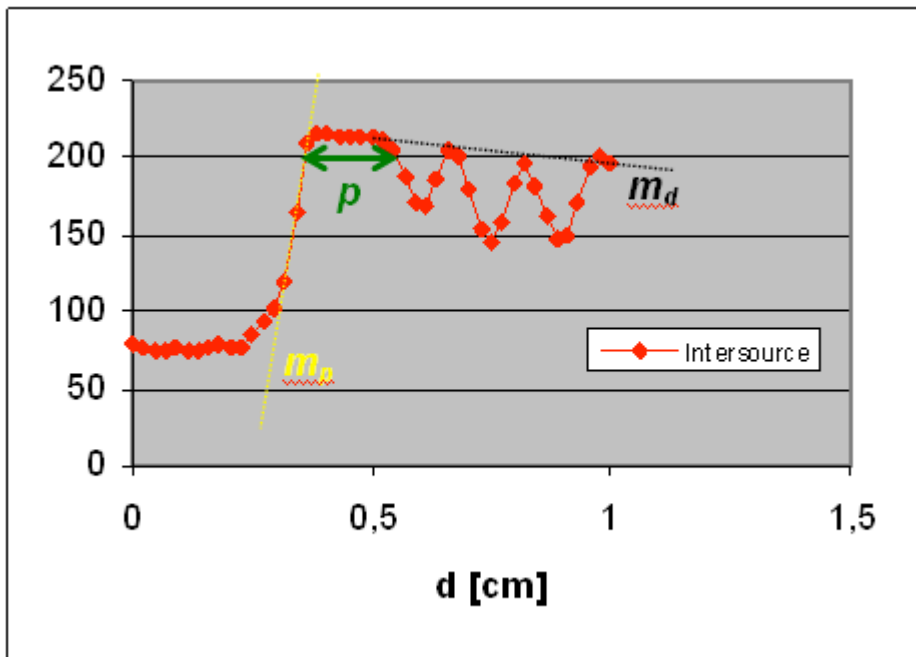


Abb. 18 Beispiel einer Profillinie durch das Ultraschallecho eines InterSource Seeds.  $m_p$ : Steigung der proximalen Flanke,  $m_d$ : Steigung der distalen Flanke,  $p$  =Plateaulänge

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 90°-Darstellung der Seeds im Gelphantom

Im Folgenden wird zur Beschreibung des erhaltenen Ultraschallbildes der Begriff Schallschatten verwendet. Dies meint die zylinder- bis trichterförmigen Mehrfachechos distal des Hauptechos des Seeds. In der Literatur sind solche Artefakte als „Comet tail artefact“ [7] oder Einspiegelungen beschrieben. Sie kommen durch mehrfache Reflexionen der Schallwellen in den Seeds zustande. Die rückläufigen Schallwellen benötigen eine längere Laufzeit als die des primären Echos und werden somit distal vom Hauptecho abgebildet. Aufgrund zunehmender



Attenuation, also Abschwächung der Schallwellen nimmt ihre Intensität mit der Anzahl der Mehrfachreflexionen ab.

### 3.1.1 EchoSeed

In Abbildung 19 ist ein das transversale Ultraschallbild eines EchoSeed dargestellt. Die Intensitäten der beiden mittleren optischen Dichten (MOD) lag bei 150000 (s. Abb. 28). Das Seedecho lässt sich durch die steile Flanke mit einer Steigung von 180.8 Grauwerten/mm nach proximal gut abgrenzen, was einerseits im TRUS-Bild selbst erkennbar ist, andererseits im Profil (s. Abb. 19 rechts) deutlich wird. Nach einem Plateau von 0.8 mm Länge sind im distalen Bereich bei abnehmender Intensität mit der Steigung von -23.7 Grauwerten/mm (s. Tab. 3) Mehrfachechos zu erkennen. In Abbildung 19 sieht man, angedeutet durch einen grünen Pfeil, die Grenzschicht, die durch den geringen Abstand zwischen Seed und Agaroseoberfläche zustande gekommen ist. Trotz dieses Artefaktes kann man das Seedecho eindeutig erkennen.

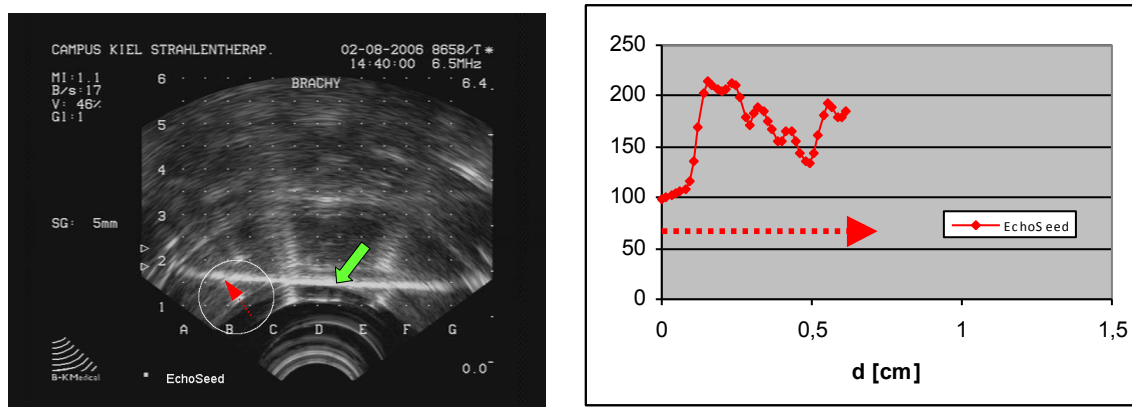


Abb. 19 Links: EchoSeed (im Kreis) bei 90° mit eingezeichneter Profillinie in rot. Der grüne Pfeil kennzeichnet die Agarose-Grenzschicht. Rechts ist das entsprechende Grauwertprofil durch das Seed-Echo im Ultraschallbild dargestellt.

### 3.1.2 OncoSeed

Die MOD-Messungen des OncoSeed ergaben 110000 und 120000 (s. Abb. 28). Im TRUS-Bild ist auch bei diesem Seedtyp eine steile Flanke gemessen worden, der nach einem Plateau eine Intensitätsabnahme folgt (s. Tab. 3 und Abb. 20 rechts). Die Signale der Mehrfachechos sind kaum voneinander zu differenzieren.



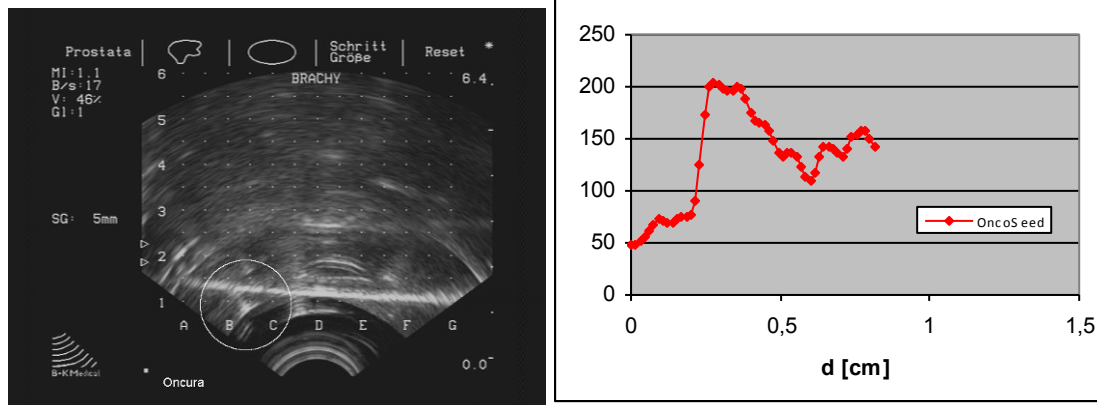


Abb. 20 OncoSeeds bei 90 °

### 3.1.3 IsoSeedS06

Hier war die Darstellung ebenfalls gut, wobei der Schallschatten im Vergleich zu anderen Seedmodellen recht kurz war (s. Abb. 21). Es zeigten sich jedoch deutlich flachere Flanken mit einem kurzen Plateau (s. Abb. 21 rechts und Tab. 3). Die Intensität der MOD lag hierbei etwas niedriger als bei den anderen Seedmodellen (27000-28000).

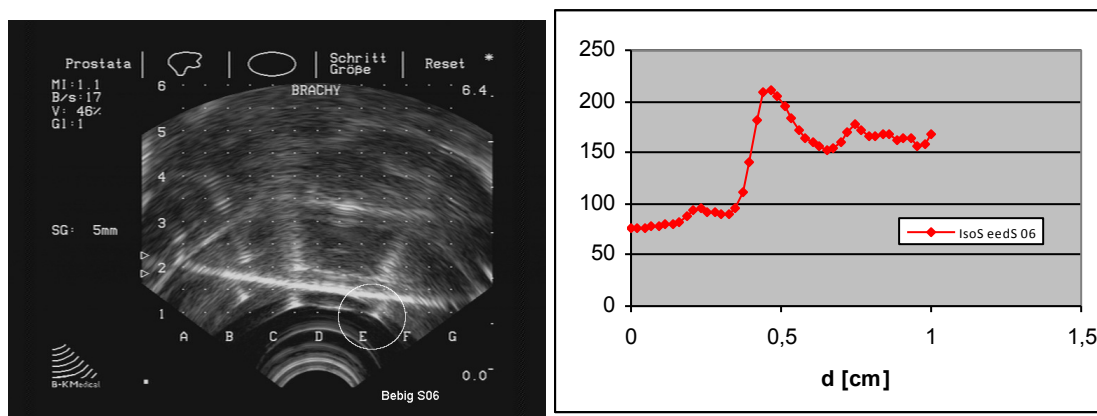


Abb. 21 IsoSeedS06 bei 90°

### 3.1.4 IsoSeedS17

Die Darstellung im Ultraschallbild ist etwas unschärfer als die von Seedmodell IsoSeedS06. Der Schallschatten ist sehr ausgeprägt (s. Abb. 22). Die MOD lag hier zwischen 100000 und 120000 (s. Abb. 28). Die mittelmäßige Visualisierung zeigt sich

einerseits in dem TRUS-Bild und andererseits in dem gewonnenen Profil mit Steigungen von 52.0 bzw. -7.4 Grauwerten/mm an der proximalen bzw. distalen Flanken sowie einem relativ langen Plateau von 0.9 mm (s. Abb. 22 rechts und Tab. 3).

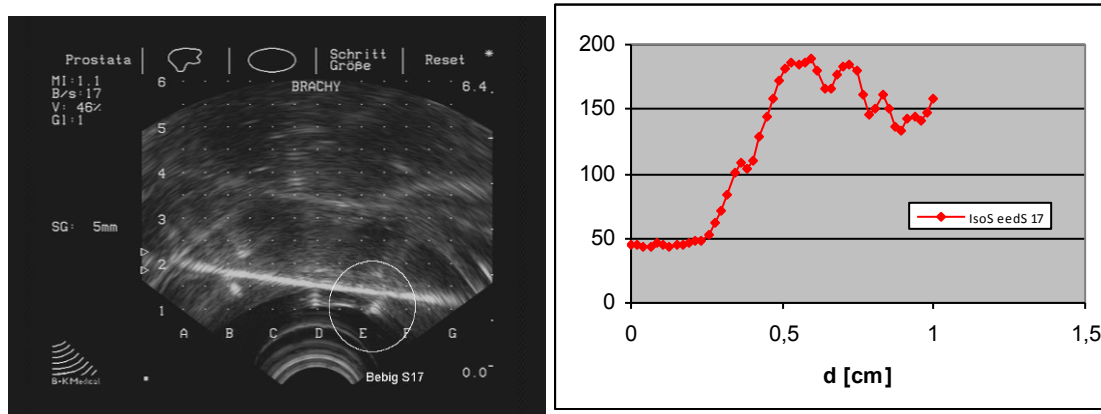


Abb. 22 IsoSeedS17 bei 90°

### 3.1.5 Prospera

Bei dem Seedmodell Prospera ist das Ultraschallbild zwar ebenfalls deutlich und klar zu erkennen. Der Schallschatten ist aber sehr ausgeprägt und man erkennt bereits eine leichte Doppelechobildung (s. Abb. 23). Die MOD lag bei diesem Seedmodell zwischen 100000 und 140000 (s. Abb. 28). Die nicht so gute Visualisierung zeigt sich auch hier neben dem TRUS-Bild in einer flachen distalen Flanke von -4,7 Grauwerten/mm und einem langen Plateau von 1,8mm (s. Abb. 23 rechts und Tab. 3).

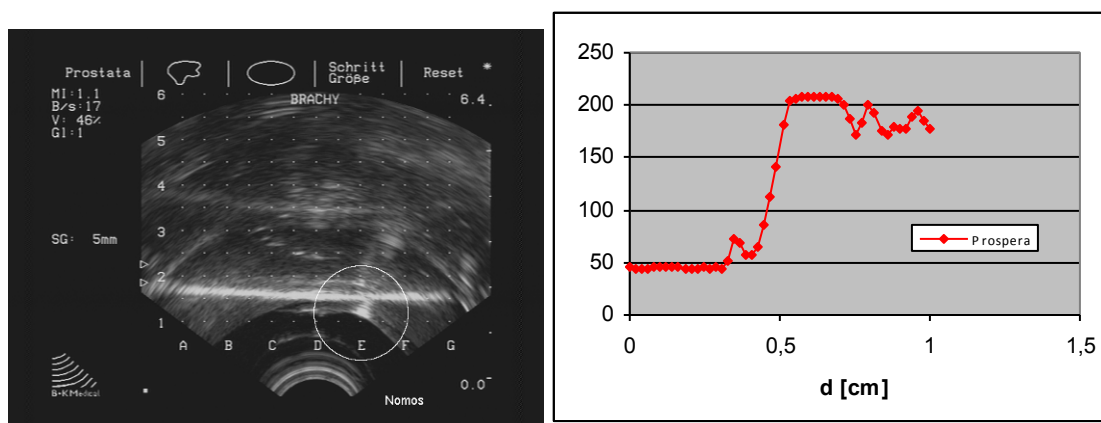


Abb. 23 Prospera bei 90°

### 3.1.6 InterSource

Die sonografische Darstellung ist deutlich und scharf, mit einer flachen distalen Flanke von -2,8 Grauwerten/mm und einem langen Plateau von 1,6mm (s. Tab. 3). Die Intensität lag hier zwischen 145000 und 150000 (s. Abb. 24).

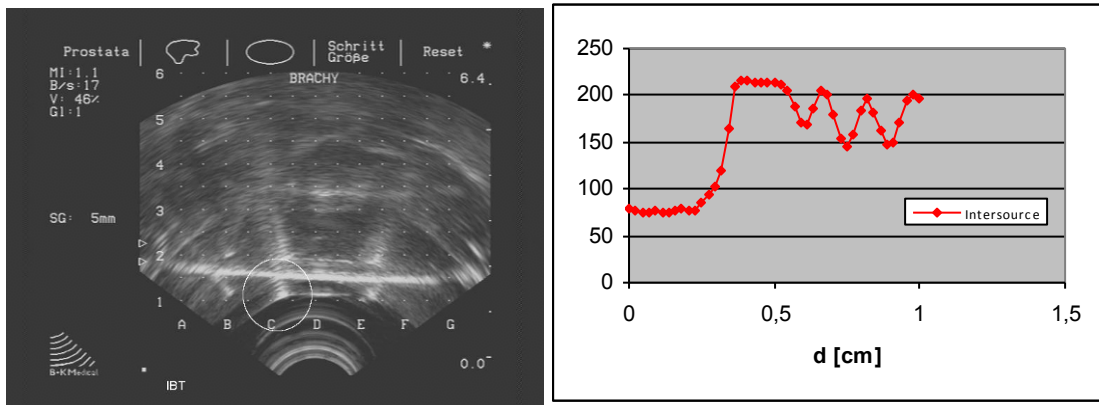


Abb. 24 InterSource bei 90°

### 3.1.7 BrachySeed

Hier zeigt sich ein deutlicher Schallschatten und die Visualisierung des Seedmodells war nicht so eindeutig und klar wie bei anderen Seedmodellen (s. Abb. 25). Die Intensität dieses Seedmodells lag in unseren Versuchen zwischen 100000 und 140000 (s. Abb. 28). Auch das Profil mit einer relativ flachen proximalen und distalen Flanke und einem langen Plateau lässt auf eine schlechtere Visualisierung des Seeds schließen (s. Tab. 3 und Abb. 25 rechts).

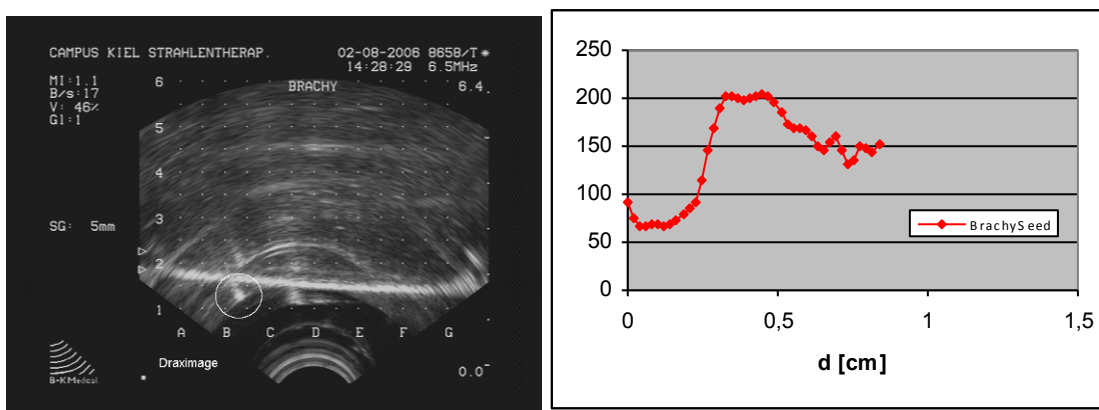


Abb. 25 BrachySeed bei 90°

### 3.1.8 ProstaSeed

Die Ultraschalldarstellung war auch hier von einem deutlichen Schallschatten geprägt (s. Abb. 26). Dies bestätigt auch die sehr flache distale Flanke mit -2,9 Grauwerten/mm und das ausgeprägte Plateau von 1,5mm (s. Tab. 3 und Abb. 26 rechts). Die MOD lag zwischen 110000 und 130000 (s. Abb. 28).

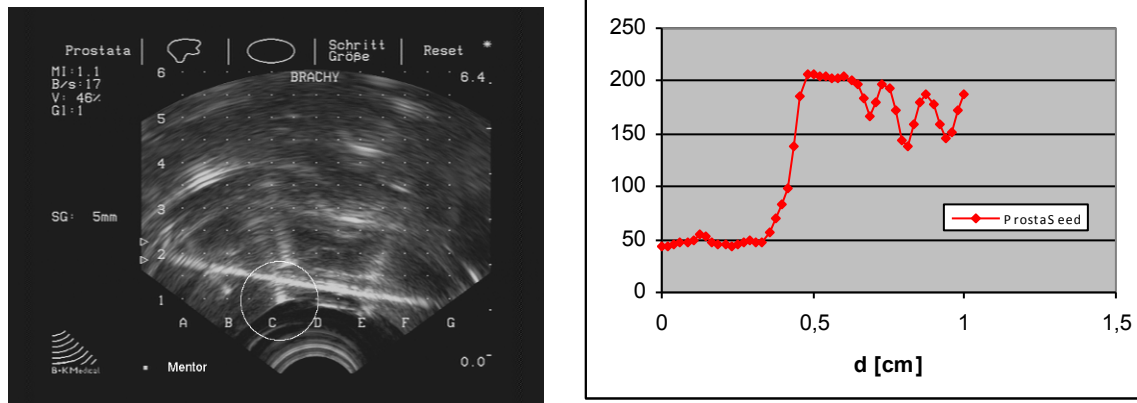


Abb. 26 ProstaSeed bei 90°

### 3.1.9 TheraSeed

Das Profil des TheraSeed zeigt eine steile proximale Flanke von 241,4 Grauwerten/mm und ein sehr kurzes Plateau von 0,3mm (s. Abb. 27 rechts und Tab. 3). Der Schallschatten ist trotz des guten Profils recht ausgeprägt (s. Abb. 27). Die Intensität lag zwischen 120000 und 100000 (s. Abb. 28).

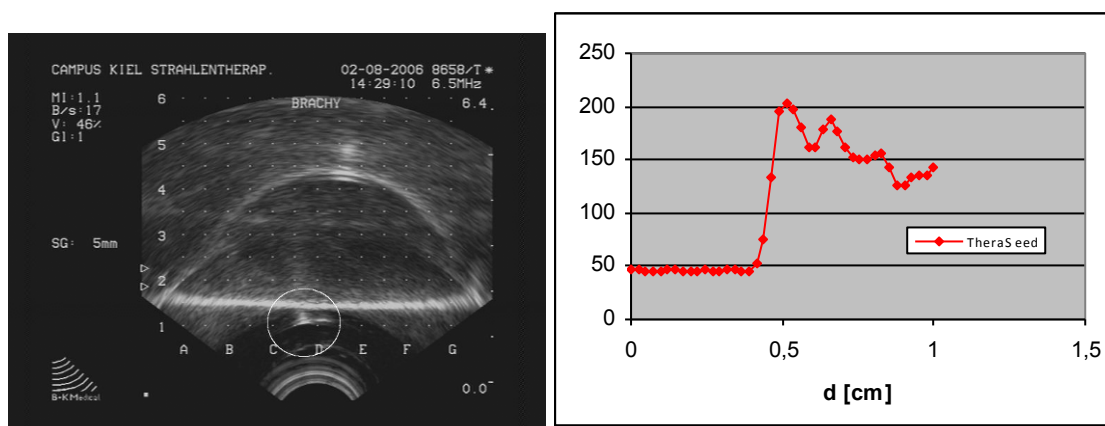


Abb. 27 TheraSeed bei 90°

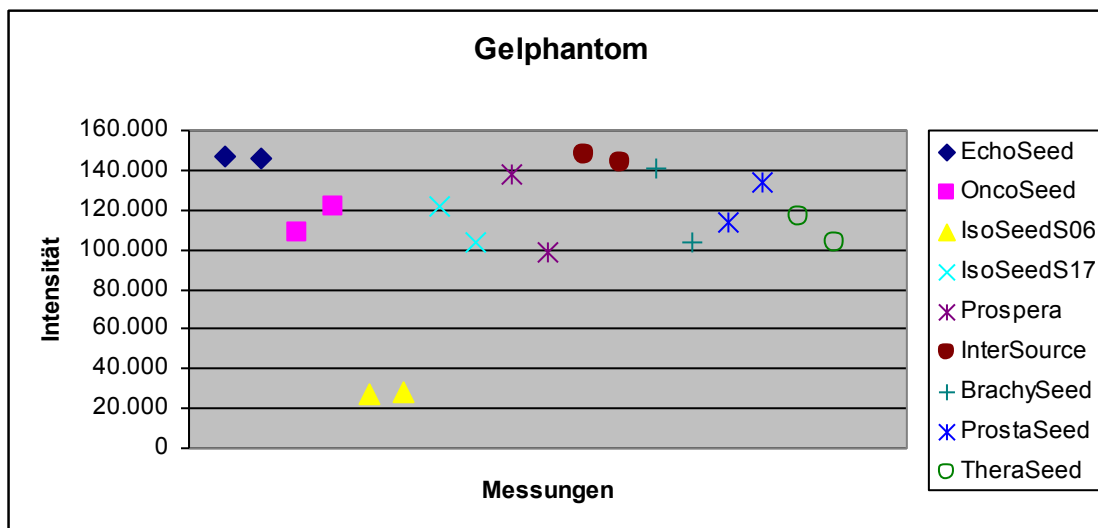


Abb. 28 Vergleichende Darstellung der Seedmodelle im Gelphantom bei 90°. Es sind zum einen die verschiedenen Seedmodelle abgebildet und zum anderen die zwei Ergebniswerte der jeweiligen Versuchsreihen.

Seedtyp	Steigung der proximalen Flanke [Grauwerte / mm]	Plateaulänge [mm]	Steigung der distalen Flanke [Grauwerte / mm]
EchoSeed	180,8	0,8	-23,7
OncoSeed	190,5	0,9	-36,3
IsoSeedS06	99,0	0,5	-12,3
IsoSeedS17	52,0	0,9	-7,4
Prospera	118,7	1,8	-4,7
InterSource	163,5	1,6	-2,8
BrachySeed	100,6	1,4	-16,4
ProstaSeed	123,9	1,5	-2,9
TheraSeed	241,4	0,3	-13,6

Tabelle 3 Messwerte der quantitativen Profilmessung

### 3.2 Darstellung der Seedmodelle im Wassertank

In diesem Versuchsaufbau wurde die Seeddarstellung bei Angulationen von  $90^\circ$  bis  $10^\circ$  untersucht. Die Abstufung erfolgte in  $5^\circ$ -Schritten. Die Auswertung der MOD erfolgte wie schon in Abbildung 28 dargestellt.

#### 3.2.1 EchoSeed

Die Darstellung der EchoSeeds war durch die gesamte Versuchsreihe gut. Die besten Ergebnisse wurden jedoch bei einer Angulation von  $90^\circ$  zum sich ausbreitenden Schall erzielt (s. Abb. 29). Je weiter der Seed parallel zum Schall zu liegen kam, desto unschärfer wurden die Ultraschalldarstellungen. Ab einer Angulation von  $70^\circ$  zeigte sich ein Doppelecho, bei  $15^\circ$  sogar ein Dreifachecho (s. Abb. 30). Der Schallschatten wurde mit abnehmendem Winkel größer.

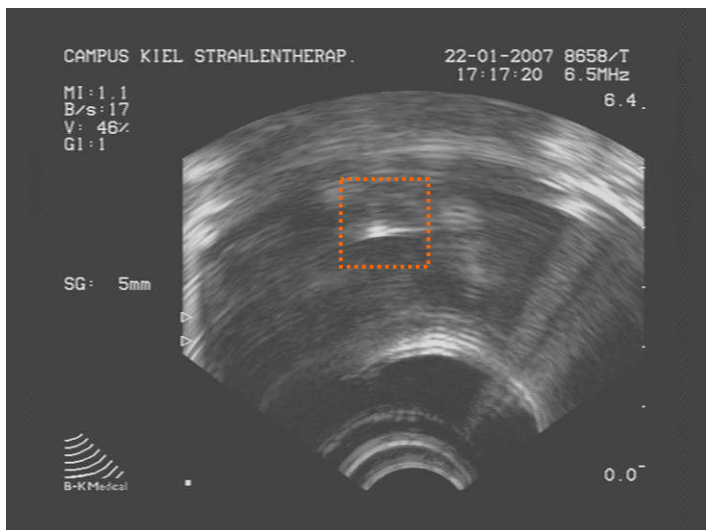


Abb. 29 EchoSeeds bei  $90^\circ$

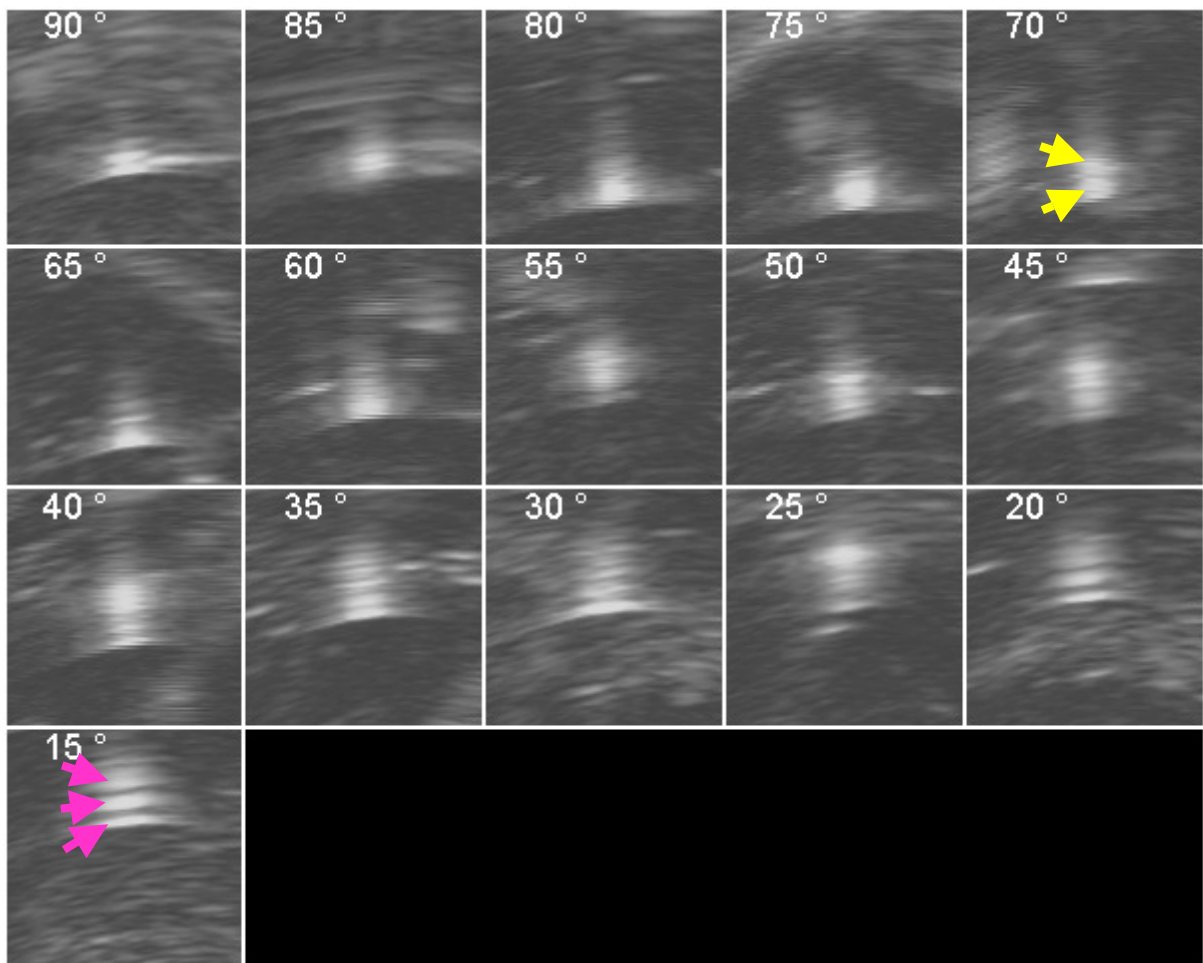


Abb. 30 Ausschnitte von transrektalen Ultraschallbildern für unterschiedliche Seedwinkel beim EchoSeed. Die gelben Pfeile zeigen das erste Auftreten von Doppelechos an, die magentafarbenen ein Dreifachecho.

### 3.2.2 OncoSeed

Dieser Seedtyp ließ sich ebenfalls am besten bei einem Winkel von 90° darstellen (s. Abb. 31). Hier zeigte sich das Doppelecho bereits ab einer Angulation von 50°. Auch hier wurde bei den kleineren Winkeln ein deutlicher Schallschatten sichtbar (s. Abb. 32).

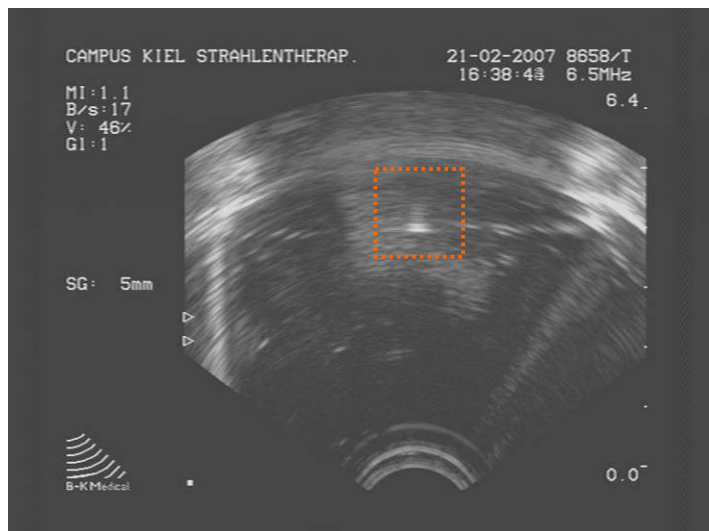


Abb. 31 OncoSeed bei 90°

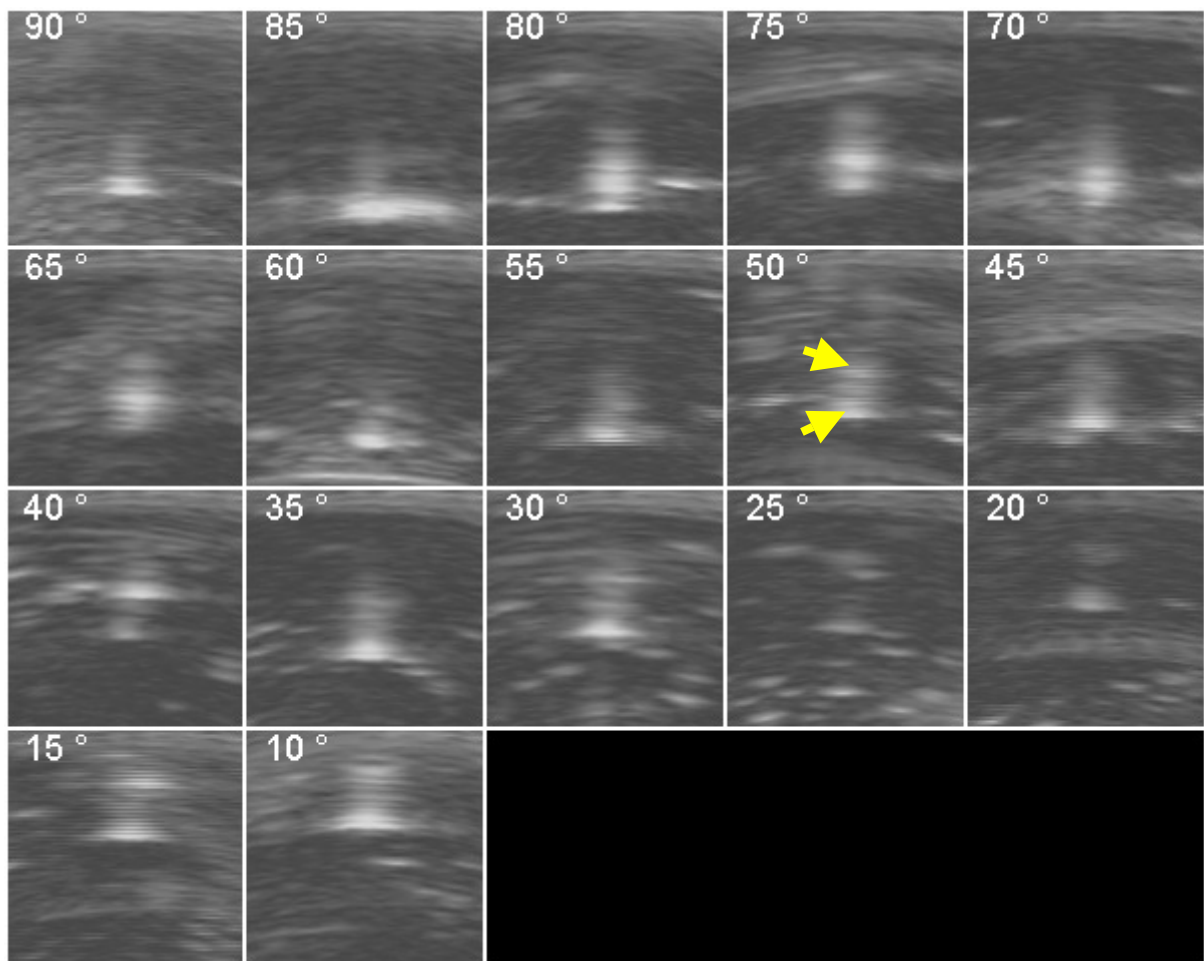


Abb. 32 Ausschnitte von transrektalen Ultraschallbildern für unterschiedliche Seedwinkel beim OncoSeed.



### 3.2.3 IsoSeedS06

Auch hier war die sonografische Darstellung bei senkrecht zum Schall stehenden Seeds am besten (s. Abb. 33). Die Doppelechos zeigten sich hier ebenfalls bereits ab einer Angulation von  $75^\circ$  (s. Abb. 34). Der Schallschatten wurde umso ausgeprägter je kleiner die Angulation war. Die Darstellung war aber im Vergleich zum Gelphantom nicht ganz so gut.

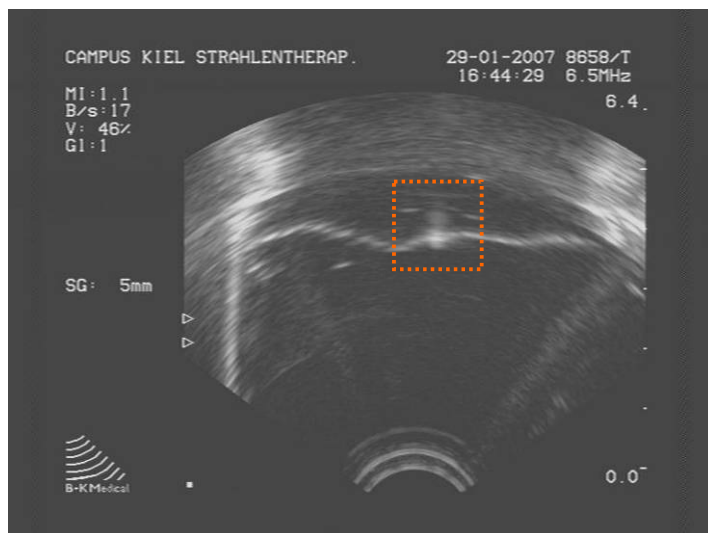


Abb. 33 IsoSeedS06 bei  $90^\circ$

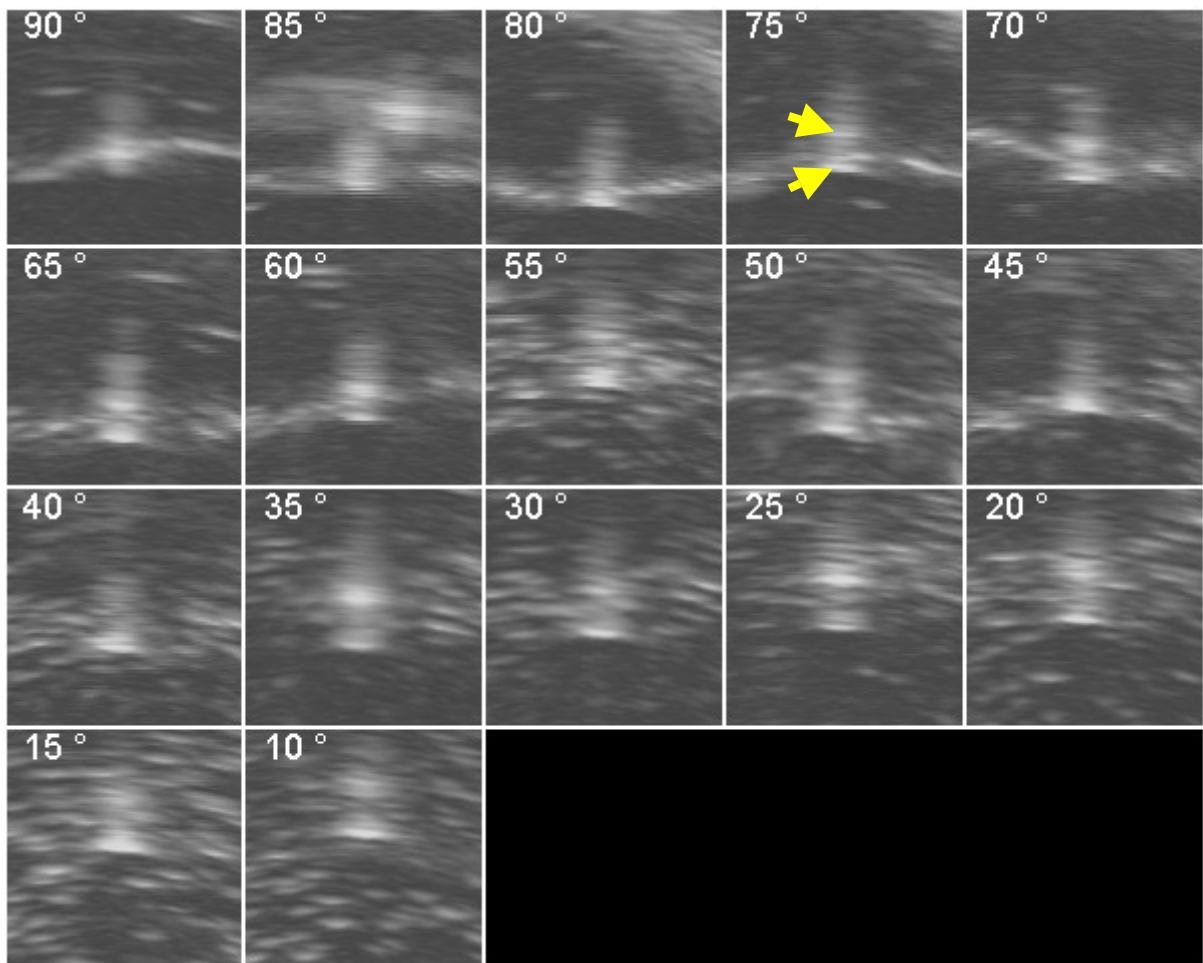


Abb. 34 Ausschnitte von transrektalen Ultraschallbildern für unterschiedliche Seedwinkel beim IsoSeedS06.

### 3.2.4 IsoSeedS17

Dieser Seedtyp ließ sich sehr gut bei einer Angulation zwischen 90 und 75° darstellen (s. Abb. 35, 36). Doppelechos fanden sich hier ab einer Angulation von 65° (s. Abb 36). Der Schallschatten zeigte sich auch bei den größeren Angulationen. Auch hier war die Darstellung im Wasserbad von Unschärfen im Vergleich zum Gelphantom begleitet (vgl. Abb. 35 und 22).

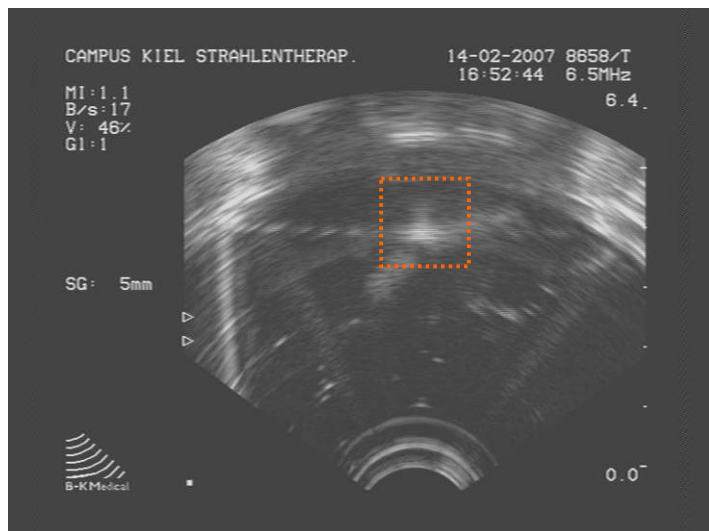


Abb. 35 IsoSeedS17 bei 90°

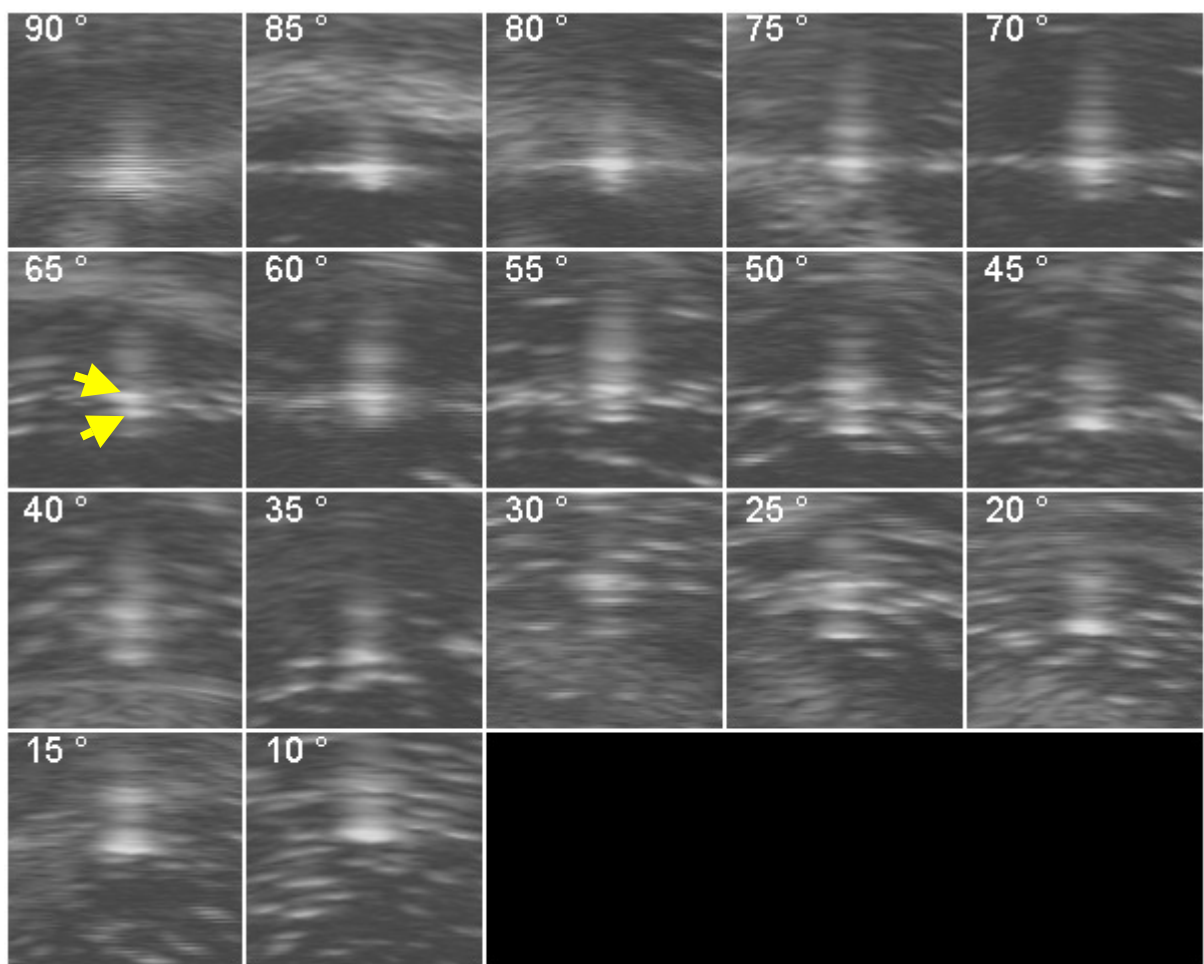


Abb. 36 Ausschnitte von transrektalen Ultraschallbildern für unterschiedliche Seedwinkel beim IsoSeedS17.

### 3.2.5 Prospera

Bei diesem Seedtyp zeigte sich ganz klar, dass die Darstellung zwischen 90° und 70° am besten gelingt(s. Abb. 37). Ab einer Angulation von 55° waren auch hier Doppelechos zu finden(s. Abb. 38). Auch wurde der Schallschatten größer je mehr der Seed aus der Längsrichtung verdreht wurde.

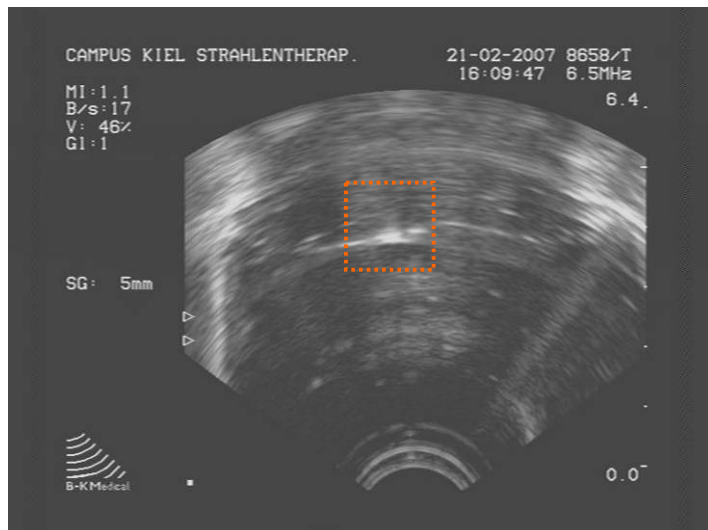


Abb. 37 Prospera bei 90°

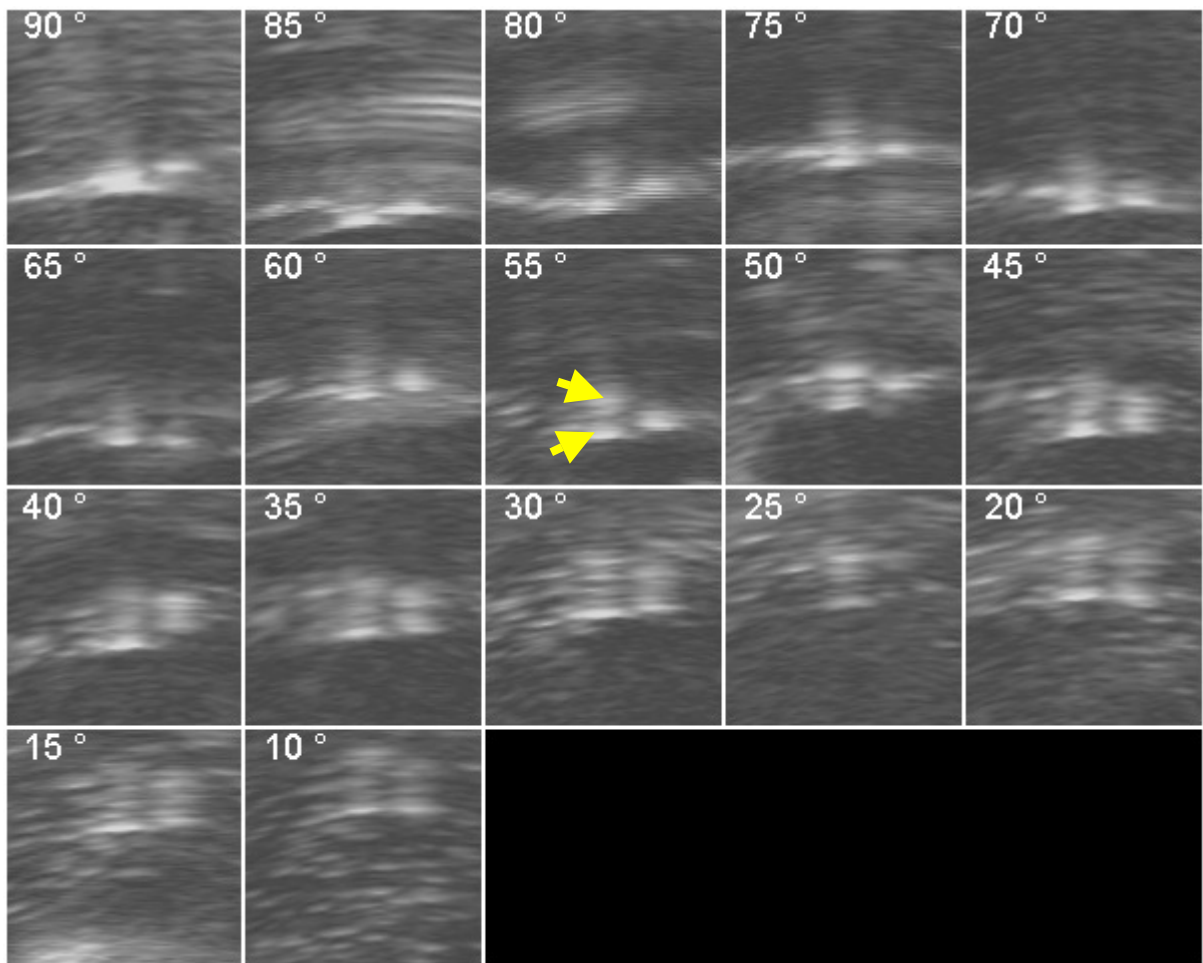


Abb. 38 Ausschnitte von transrektalen Ultraschallbildern für unterschiedliche Seedwinkel beim Prospera-Seed.

### 3.2.6 InterSource

InterSource-Seeds ließen sich in dieser Versuchsreihe zwar auch gut darstellen, aber nur mit einem großen Schallschatten. Die beste Darstellung erfolgte wie bei den anderen Seedmodellen ebenfalls bei einer Angulation von 90°(s. Abb. 39). Aber auch diese war nur mit einem ausgeprägten Schallschatten möglich. Doppelechos waren ab einem Winkel von 45°(s. Abb. 40) zu erkennen.

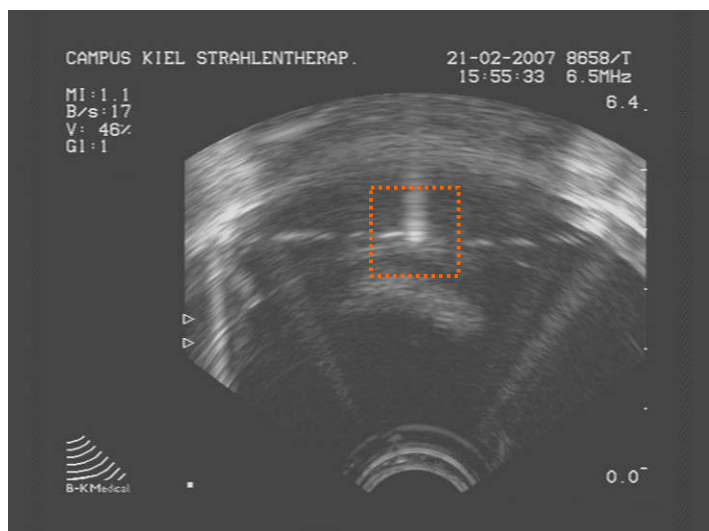


Abb. 39 InterSource bei 90°

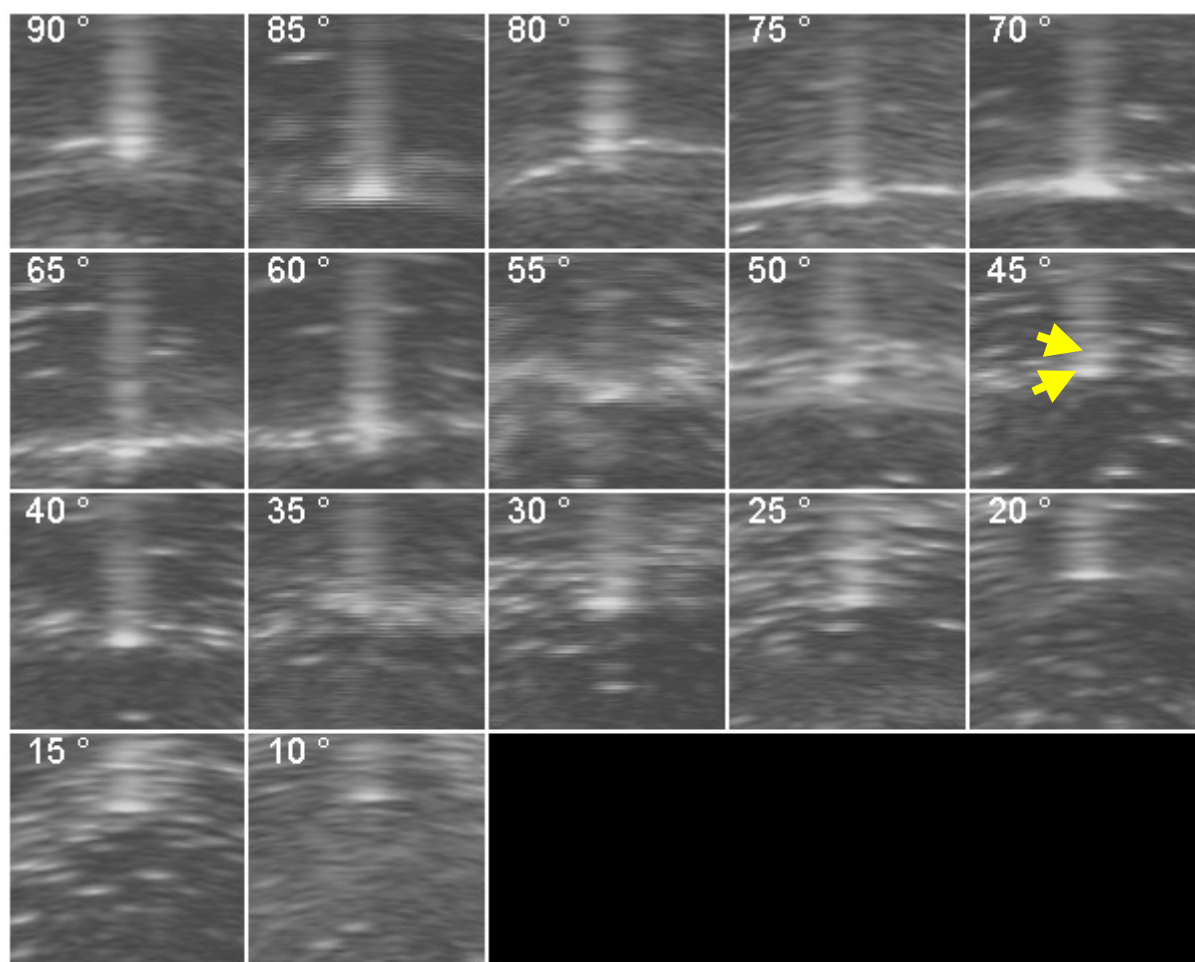


Abb. 40 Ausschnitte von transrektalen Ultraschallbildern für unterschiedliche Seedwinkel beim InterSource-Seed.

### 3.2.7 BrachySeed

Dieser Seedtyp war ebenfalls deutlich bei Winkeln von  $90^\circ$  bis  $70^\circ$  (s. Abb. 41) zu erkennen. Aber auch hier gelang die Darstellung nur mit einem ausgeprägten Schallschatten ähnlich wie bei den InterSource-Seedmodellen. Das Auftreten der Doppelechos fand bei diesem Seedmodell erstmals bei einem Winkel von  $60^\circ$  statt (s. Abb. 42).

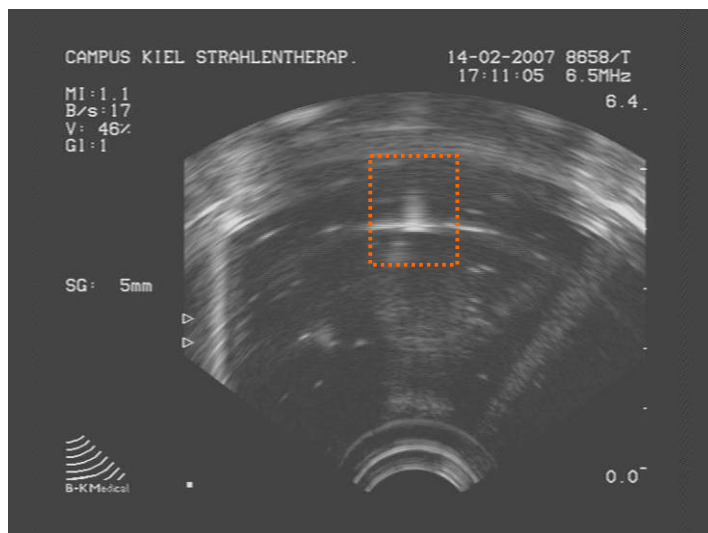


Abb. 41 BrachySeed bei  $90^\circ$



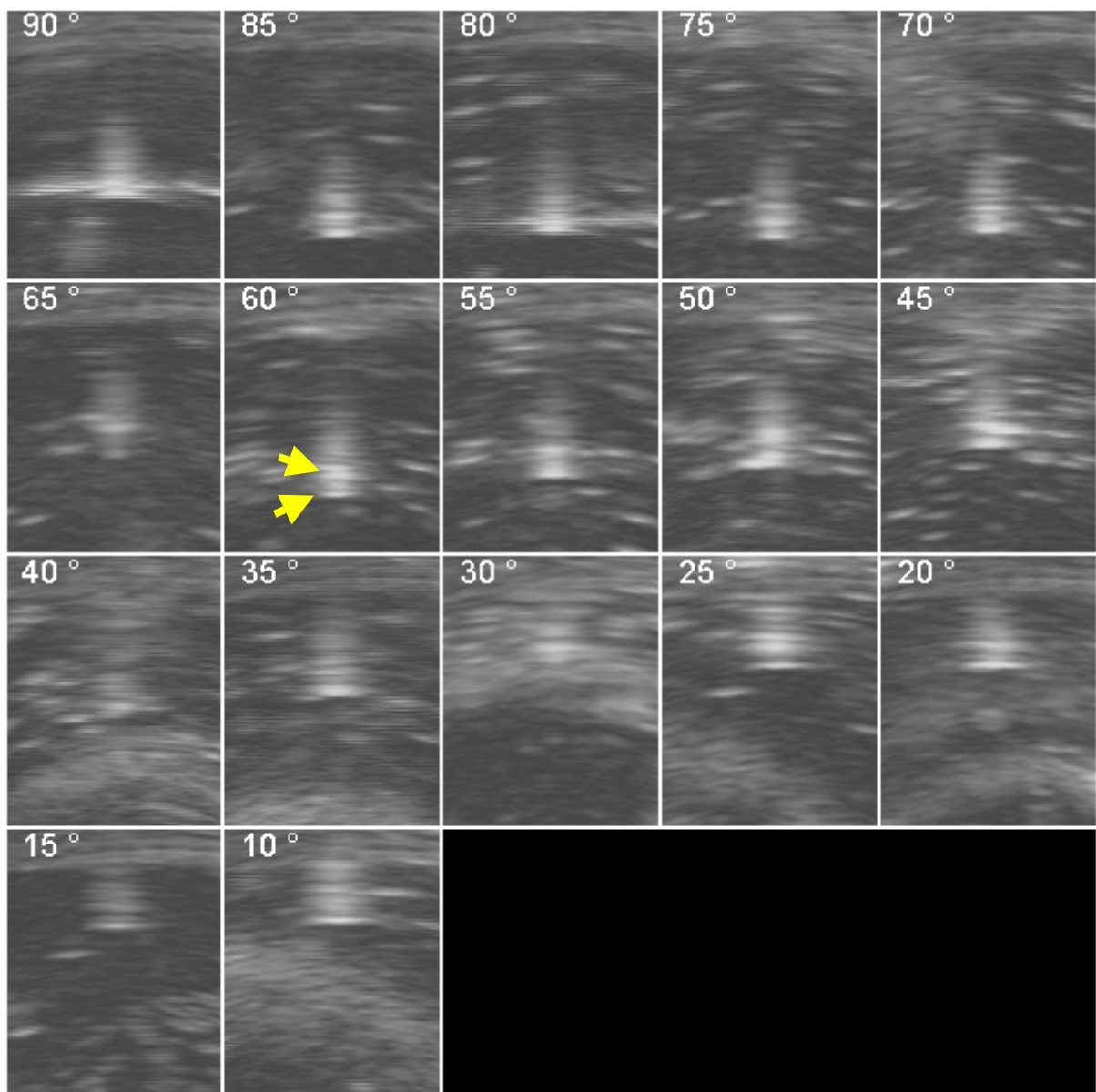


Abb. 42 Ausschnitte von transrektalen Ultraschallbildern für unterschiedliche Seedwinkel beim BrachySeed.

### 3.2.8 ProstaSeed

Der ProstaSeed-Seed ließ sich ebenfalls am besten bei Angulationen zwischen 90 (s. Abb. 43) und 75° darstellen. Der Schallschatten war im Vergleich zu anderen Seedmodellen(z. B. InterSource) nicht sehr stark ausgeprägt. Die Doppelechos waren ab einer Angulation von 75° zu finden(s. Abb. 44).



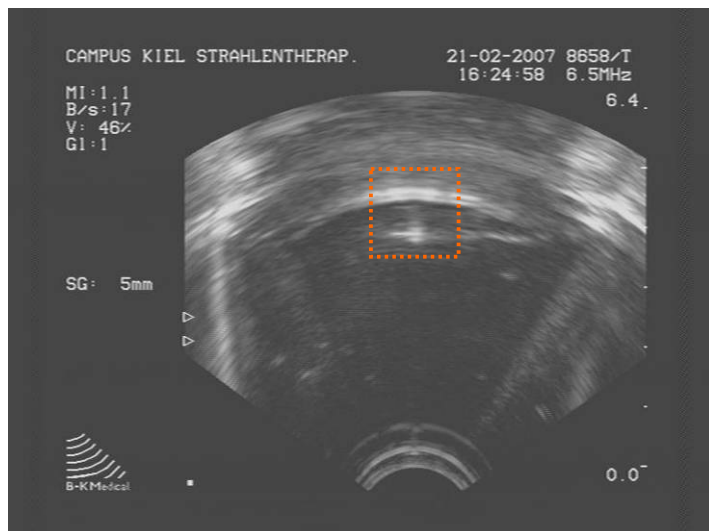


Abb. 43 ProstaSeed bei 90°

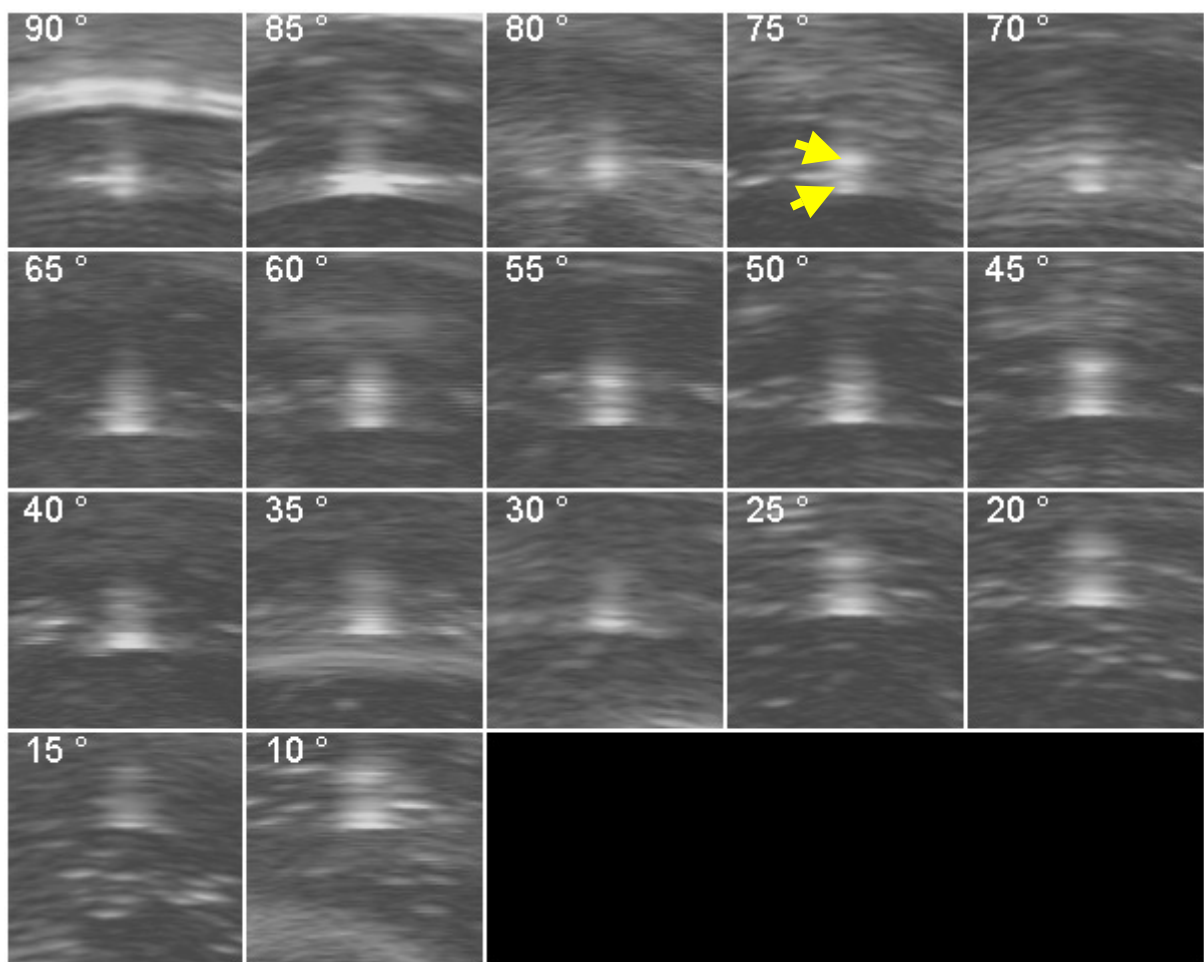


Abb. 44 Ausschnitte von transrektalen Ultraschallbildern für unterschiedliche Seedwinkel beim ProstaSeed.

### 3.2.9 TheraSeed

Die Darstellung dieses Seedtyps war ebenfalls von einem großen Schallschatten geprägt. Aber auch hier waren die besten Darstellungen bei einer Angulation zwischen  $90^\circ$  und  $70^\circ$  zu erreichen (s. Abb. 45). Doppelechos zeigten sich ab einer Angulation von  $55^\circ$  (s. Abb. 46).

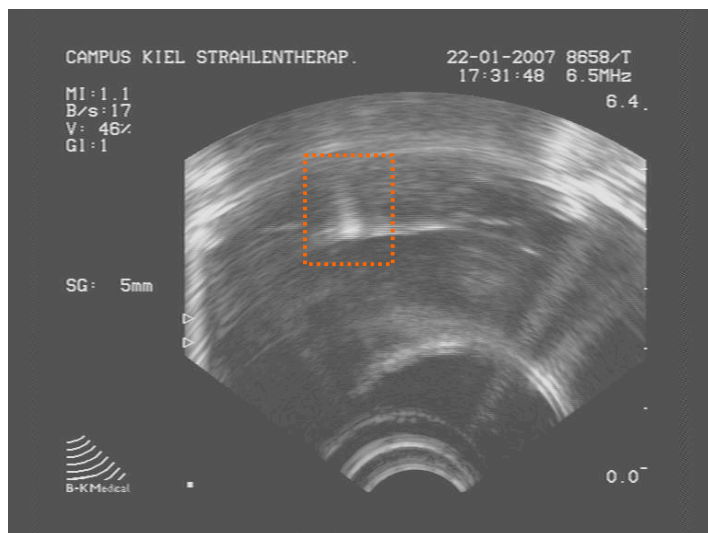


Abb. 45 TheraSeed bei  $90^\circ$

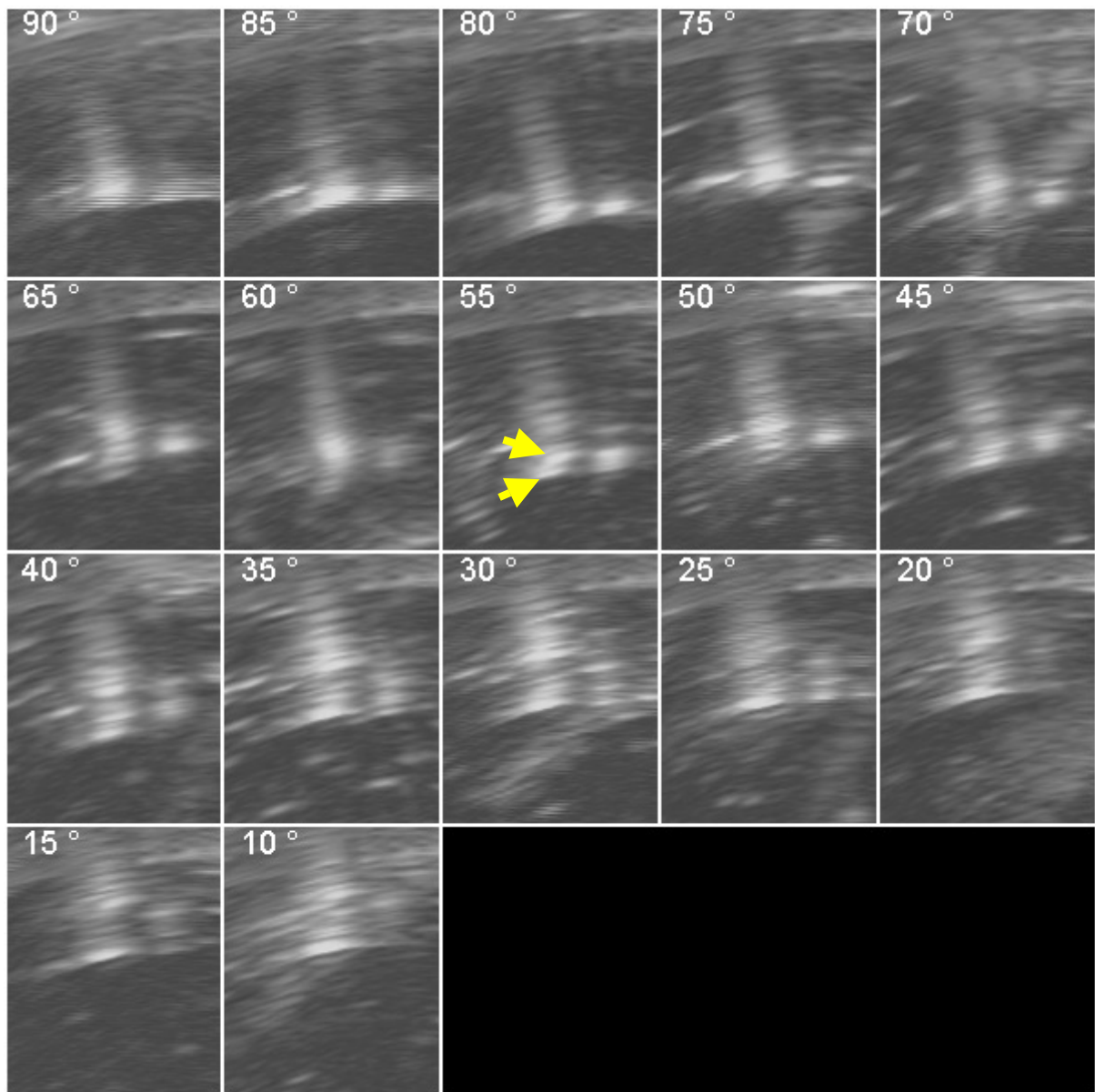


Abb. 46 Ausschnitte von transrektalen Ultraschallbildern für unterschiedliche Seedwinkel beim TheraSeed. Die gelben Pfeile zeigen das erste Auftreten von Doppelechos („Crossover point“) an.

Die Doppel- oder sogar Dreifachechobildung erschwert die Visualisierung der Seedmodelle, da nicht eindeutig festgelegt werden kann, welches der zwei oder drei Echos den Seed darstellte. Der Winkel, ab dem ein Doppelecho entsteht wird von Davis et al. [6] "crossover point" genannt. Dieser zeigte sich bei den von uns getesteten Seedmodellen bei jeweils verschiedenen Winkeln der räumlichen Orientierung (s. Tab 4).

Anhand der Beispiele des EchoSeeds (s. Abb. 30) und des BrachySeeds (s. Abb. 42) sieht man sehr deutlich die Entwicklung des Echos bei den verschiedenen Angulationen zu einem Doppel- bzw. Dreifachechos. Bis bei 10° letztendlich kein

eindeutig zu identifizierendes Echo mehr erkennbar ist.

Verwendetes Seedmodell	"crossover point"
EchoSeed	70°
OncoSeed	50°
IsoSeedS06	75°
IsoSeedS17	65°
Prospera	55°
InterSource	45°
BrachySeed	60°
ProstaSeed	75°
TheraSeed	55°

Tab. 4 „Crossover point“ der verschiedenen Seedmodelle

### 3.3 Auswertung der detektierten Seedlängen in den gemessenen Angulationen

In Tabelle 5 sind die Abstandsmessungen der Doppelechos eingetragen und in Abbildung 47 dargestellt. Zusätzlich sind noch die Ergebnisse  $a$  der Berechnung

$$a = l \cdot \cos(\alpha) \quad (1)$$

in die Tabelle und die Abbildung aufgenommen worden. Die Größe  $l$  entspricht der Seedlänge von 4,5mm während mit  $\alpha$  der Angulationswinkel bei der Messung bezeichnet wird. Leere Stellen in Tabelle 5 sind Messungen, bei denen die Abstände der Doppelechos nicht eindeutig zu bestimmen waren. Diese Ultraschallbilder wurden bei der Berechnung nicht berücksichtigt.

Winkel [°]	Berechnung	IsoSeedS17	TheraSeed	EchoSeed	IsoSeedS06	Brachy-Seed	InterSource	ProstaSeed	Prospera	OncoSeed
90	0,0	0	0	0,8	0	0	0	0	0,4	0,8
85	0,4	0,7	0,7	0,8	0	0	0	0,3		
80	0,8	0,8	1,1	1,1	1	0,6	0	0,9		1,7
75	1,2	1,2	1,6	1,3	1,2	1,2	0,6	2,1		2,2
70	1,5	1,4	1,7	1,6	1,2	1,8	1,7	2,3	1,1	1,7
65	1,9	1,2		2	2,4	1,9	1,2		1,2	
60	2,3	1,6			2,3	2,5	2	2,8		
55	2,6	2,3	1,7	2,3	2,1	2,8	0,2	3,1		
50	2,9	3,2		2,2		1,7	0,2	3,2	2,9	3,2
45	3,2	3,2	2,7				1,5	2,8	3,3	
40	3,4	3,6	3,6	3,7			0	3,9	3,7	3,6
35	3,7	3,6	3,9	3,5	3,7				3,7	3,4
30	3,9	3,7	3,9		3,4		1,9	3,9	4,1	4
25	4,1	3,8	3,6	3,9	3,8	2,8	0,9	4,1	3,7	4,1
20	4,2	3,8	4,3	3,9	3,7		1,7	3,7	3,9	4,2
15	4,3	4,1	4,2		3,8	3,9		4,5		4,5
10	4,4	4,1	4,3	4,5	4	4,6	1,2	4	4,7	

Tab. 5 Gemessene Längen der einzelnen Seedmodelle bei verschiedenen Angulationen

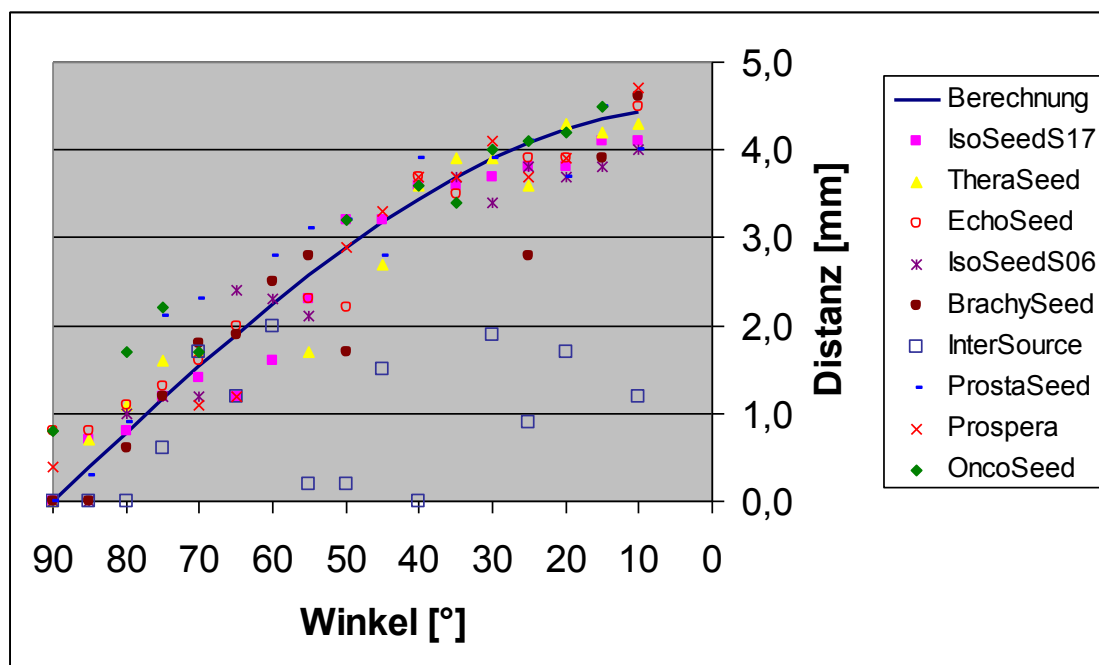


Abb. 47 Grafische Darstellung der Ergebnisse aus Tabelle 5

## 4. Diskussion

### 4.1 Unterschiede in der Ultraschallbildgebung der Seedmodelle

Mithilfe unserer Versuchsreihen konnten wir zeigen, dass es Unterschiede in der sonografischen Darstellung der verschiedenen Seedmodelle gab. Die Unterschiede waren bereits bei den Versuchen im Gelphantom deutlich, bei denen alle Seedmodelle in einem Winkel von  $90^\circ$  zum Ultraschall lagen. Bei einigen Seedmodellen, wie dem InterSource und dem BrachySeed war der Schallschatten sehr ausgeprägt, während andere Seedmodelle wie der EchoSeed sich durch ein besonders klares Ultraschallbild mit kleinem Schallschatten auszeichneten. Unterschiede in der Visualisierung der Seedmodelle hinsichtlich ihres Schallschattens beziehungsweise der Steigungen und Plateaulängen in den Profilen sind wahrscheinlich auf die unterschiedlichen Bauweisen der Seedtypen zurückzuführen. So zeigte der EchoSeed eine steile proximale Flanke mit einem kurzen Plateau und auch ein sehr klares TRUS-Bild (s. Abb. 19). Dagegen sieht man bei dem Prospera-Seed (s. Abb. 23) neben einem langen Plateau und eine wesentlich flachere Flanke nach distal, was sich in einem ausgeprägten Schallschatten bemerkbar macht. So liegt die Vermutung nahe, dass eine durch Rillen vergrößerte Oberfläche zu einer besseren Visualisierung des Seedmodells beitragen kann, wie sie der EchoSeed aufweist.

Bei weiteren Experimenten im Wassertank zeigte sich bei allen von uns verwendeten Seedtypen ab einer individuell unterschiedlichen Angulation eine Doppelechobildung. Dieses Doppelecho kommt mit großer Wahrscheinlichkeit dadurch zustande, dass die Ultraschallwellen ab einer bestimmten räumlichen Orientierung der Seeds hauptsächlich von den beiden Seedenden reflektiert werden. Dies spricht wiederum dafür, dass die Gestaltung der Seedenden maßgeblich die sonografische Darstellung beeinflusst. Bei Verdrehen des Seeds aus der Normalausrichtung/Längsrichtung wird der zwischen den Endstücken liegende Mittelteil von den Schallwellen weniger erfasst, und es entstehen zwei Echos, die an den Enden des Seeds ihren Ursprung haben. Für diese Hypothese spricht die Tatsache, dass die Abstände der Doppelechos den Längen der Seeds entsprechen, wenn die Schallwellen fast direkt

auf die Stirnseiten der Strahlen auftreffen.

Das Auftreten derartiger Doppelechos beobachteten auch Davis et al. [6]. Die Forschungsgruppe um Brian J. Davis untersuchte drei verschiedene Seedmodelle. OncoSeed, Amersham model 6711, als Standard Seed mit glatter Oberfläche. EchoSeed, Amersham model 6733, als Seed mit geriffelter Oberfläche und Rapid Strand, Amersham, ein Seedmodell, das in ein absorbierbares Vicrylmaterial eingelagert ist. Diese wurden ebenfalls auf eine Folie geklebt, in diesem Fall eine Latex-Membran. Diese Seedmodelle wurden dann sonografisch bei verschiedenen Angulationen dargestellt. Die Versuche fanden ebenfalls in einem Wasserbad und zusätzlich noch in einem schalldichten Raum statt. Es zeigten sich ähnliche Resultate wie in unserer Analyse. Die besten Darstellungen gelangen bei einer Angulation von 90° und mit Seedmodellen, deren Oberfläche geriffelt ist. Diese Ergebnisse lassen laut Davis die Vermutung zu, dass von einem Seed mit geriffelter Oberfläche ein stärkeres Ultraschallecho vermittelt wird, als von einem Seed mit glatter Oberfläche. Zudem kam es bei dem von ihm untersuchten Rapid Strand-Modell zu akustischen Interaktionen zwischen dem Vicrylmaterial und der Ultraschallquelle, da dieses Material ebenfalls den Ultraschall absorbiert bzw. reflektiert.

#### 4.2 Auswirkung der Oberflächenbeschaffenheit und Aufbau der verschiedenen Seedmodelle auf die Ultraschalldarstellung

Zu Beginn der Versuche stand auch die Frage, ob die unterschiedlichen Oberflächen und das Design der Seedenden Einfluss auf die sonografische Darstellung der einzelnen Seedmodelle haben. Im Laufe der Versuche zeigte sich deutlich, dass eine durch Riffelung vergrößerte Seedoberfläche die Identifikation der Seedmodelle im Ultraschall vereinfacht. So zeigte der EchoSeed mit einer geriffelten Oberfläche ein sehr gutes und klares Bild in der sonografischen Darstellung (s. Abb. 19). Aber auch nicht-geriffelte Seed-Modelle wie der IsoSeedS06 oder der OncoSeed weisen gute Ultraschalleigenschaften auf. Die Gestaltung der Seedenden scheint nach unseren Versuchen die sonografischen Darstellungen bei einer Verdrehung der Seeds aus der Längsrichtung zu beeinflussen (s.u.).

Es zeigte sich in unseren Versuchen eindeutig, dass eine geriffelte Oberfläche die

Identifikation eines Seeds wesentlich erleichtert. Die bereits oben erwähnte Studie von Davis et al. untersuchte drei verschiedene Seedmodelle bei Winkeln zwischen  $90^\circ$  und  $15^\circ$  (5.0 MHz) und  $90^\circ$  und  $20^\circ$  (7.5 MHz). Dort konnte gezeigt werden, dass an der Oberfläche angeraute oder geriffelte Seedmodelle ein sehr klares Ultraschallbild ergeben. Dies fand sich vor allem bei Winkeln zwischen  $90^\circ$  und  $86^\circ$  und bestätigt damit unsere gewonnenen Ergebnisse.

#### 4.3 Auswirkungen einer Verdrehung der Seedmodelle aus der Längsrichtung

Alle von uns untersuchten Seedmodelle hatten abgerundete, verschlossene Enden. Der einzige Seed mit offenen Enden und einem hohlen Körper war der InterSource. Die Gestaltung der Seedenden scheint nach unseren Erkenntnissen für die Längenzunahme bei Drehung der Seeds aus der Vorzugsrichtung verantwortlich zu sein. Wir gehen davon aus, dass die Doppelechos durch das isolierte Auftreffen der Ultraschallwellen auf die Seedenden bei Drehung des Seeds aus der Vorzugsrichtung (entspricht der Längsrichtung) entstehen. Um unsere Überlegung hinsichtlich des Einflusses der Konstruktion der Seedenden auf die Länge zu überprüfen, haben wir mit der Formel (1) den theoretischen Abstand  $a$  der Doppelechos für die von uns verwendeten Seedmodelle berechnet und miteinander verglichen. Stehen Seeds und Schallwellen senkrecht aufeinander, kommen quasi keine Doppelechos vor und der Abstand der Doppelechos ist Null. In der angegebenen Formel wäre dies:

$$a = 4.5 \cdot \cos(90^\circ) = 4.5 \cdot 0 = 0.$$

Werden die Seeds um  $80^\circ$  gedreht, also  $\alpha = 10^\circ$  beträgt der gemessene Abstand  $a$  der Doppelechos etwa 4.5mm, also genau die Länge eines Seeds. Auch dies entspricht der Berechnung:

$$a = 4.5 \cdot \cos(10^\circ) = 4.4 \cdot 1 = 4.4.$$

Eine Messung bei  $\alpha = 0$  war aus technischen Gründen nicht möglich. Anhand der Abbildung 47 sieht man sehr deutlich, dass mit zunehmender Drehung der Seeds



aus der Vorzugsrichtung, d. h. zunehmender Parallelisierung der Seedmodelle zum sich ausbreitenden Ultraschall, der theoretische Abstand der Doppelechos und damit die Länge der Seedmodelle im Ultraschall zunimmt. Das einzige der von uns verwendeten Seedmodelle, das diesem Verlauf nicht folgt, ist das Modell InterSource.

In unseren Versuchen zeigte sich bei der Kontrolle der Ergebnisse durch den Betreuer, dass die Identifikation der Seeds und Bewertung der Bilddaten zum Teil benutzerabhängig ist und dadurch eine subjektive Komponente besitzt. In weiteren Studien könnte überprüft werden, welchen Einfluss diese Benutzerabhängigkeit auf die Methodik hat.

## **5. Zusammenfassung**

Die Implantation von radioaktiven Seeds in die Prostata wird in fast allen Fällen mit Hilfe von transrektalem Ultraschall durchgeführt. Hierbei kommt der eindeutigen Visualisierung der Seeds eine große Bedeutung zu, da die Position der Strahler die Dosisverteilung im Patienten bestimmt. Von besonderem Interesse ist das Auftreten von Mehrfachechos eines einzelnen Seeds sowie die Ausbildung von Schallschatten distal der Seeds. In dieser Arbeit wurde die Visualisierung neun verschiedener Seedmodelle mit einem klinischen transrektalem Ultraschallsystem in Phantomuntersuchungen systematisch evaluiert.

Die Auswertung der Seedechos aus den transversalen Ultraschallschichten im Agarose-Phantom wurde durch Ausmessen von Profillinien im digitalisierten transversalen Ultraschallbild quantifiziert. Ein Profil durch ein Seedecho kann dabei in drei Abschnitte unterteilt werden: eine proximale Flanke, ein Plateau sowie eine distale Flanke, die den Schallschatten darstellt. Die Steigungen der proximalen Flanken waren für alle Seed-Typen relativ groß. Die Längen der Plateaus variierten von 0.3 bis 1.8 mm zwischen den untersuchten Seedmodellen. Von besonderem Interesse ist der distale Abfall des Echos. Hierfür wurden von -36.6 Grauwerten/mm beim OncoSeed bis zu -2.8 Grauwerten/mm für den InterSource-

Typ gemessen. Eine größere Steigung hat eine bessere Ortsbestimmung des Strahlers zur Folge.

Da die Strahler sich im Patienten nach der Implantation verdrehen können, wurde in einem Wasserphantom untersucht, inwieweit eine Angulation der Seeds aus der Normalausrichtung/Längsrichtung heraus das Ultraschallbild beeinflusst. Hier konnte festgestellt werden, dass sich bei allen Seed-Typen ab einem gewissen Angulationswinkel („Cross-over-point“) ein Doppelecho ausbildet. Der Abstand dieser Doppelechos ist abhängig vom Rotationswinkel des Strahlers und folgt bei fast allen Seedmodellen mit  $\cos(\alpha)$  einem einfachen trigonometrischen Zusammenhang. Es ist anzunehmen, dass die Bildung der Doppelechos durch Reflexionen an den Seedenden hervorgerufen wird. Insbesondere, da die Echos eines einzelnen Seedtyps (InterSource), der eine Bauweise mit offenen Enden aufweist, dieses Verhalten nicht zeigen. Bei diesem Typ bilden sich allerdings ebenfalls Doppelechos aus, deren Abstand jedoch nicht mit zunehmender Angulation, wie bei den übrigen Seedtypen, zunimmt. Bei einem Seedtyp, dem OncoSeed, konnten bei großen Rotationswinkeln zudem Dreifachechos beobachtet werden. Der Grund hierfür kann in der geriffelten Oberfläche dieses Seedtyps vermutet werden.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass sich sämtliche Seedmodelle in den Phantommessungen recht gut visualisieren ließen. Vorteilhaft scheint eine geriffelte Oberfläche, wie beim OncoSeed zu sein, da durch die steilen Profilflanken im Ultraschallbild die Position des Strahlers sehr genau erfasst werden kann. Aber auch das offene Seeddesign des InterSource-Seeds besitzt Vorteile, da die Bildung der Doppelechos nicht so ausgeprägt ist, wie bei den anderen untersuchten Modellen, womit störende Reflexe im Ultraschallbild vermieden werden.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Al-Qaisieh Bashar, Smith David W., Brearley Elizabeth, St. Clair Shaun, Browns Peter Comprehensive I-125 multi-seed comparsion for prostate brachytherapy: Dosimetry and visibility analysis. Radiotherapy and Oncology 84 (2007); 140- 147
2. Ash D, Flynn A, Battermann J, De Reijke T, Lavagnini P, Blank L. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. Radiotherapy and Oncology 57 (2000): 315- 321
3. Beyer D C. Permanent Brachytherapy As Salvage Treatment For Recurrent Prostate Cancer. Urology 54 (5), 1999: 880-883
4. Blasko JC, Mate T, SylvesterJE, Grimm PD, Cavanagh W. Brachytherapy for carcinoma of the prostate: Techniques, patient selection, and clinical outcomes. Semin Radiat Oncol 2002; 81-94
5. Block Thomas, Czempiel Heinz, Zimmermann Frank, Transperineal Permanent Seed Implantation of `Low-Risk` Prostate Cancer. Strahlenther. Onkol. 2006, No. 11: 666-671
6. Davis B., Kinnick R., Fatemi M., Lief E., Robb R., Greenleaf J., Measurement of the ultrasound backscatter signal from three seed types as a function of incidence angle: Application to permanent prostate brachytherapy. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 57, No. 4, pp 1174-1182, 2003
7. Goldberg B, Petterson H, Ultrasonography Isis Medical Imaging, Oslo 1996
8. Han B H, Wallner K, Merrick G, Butler W, Sutlief S, Sylvester J, Prostate Brachytherapy seed Identification on post- implant TRUS images. Med Phys 30 (5) May 2003;898-900
9. Haworth A, Ebert M, St. Clair S, Carey B, Flynn A, Bottomley D, Duchesne G, Joseph D, Ash D. Impact of selection of post-implant technique on dosimetry parameters for permanent prostate implants. Brachytherapy 4 (2005): 146- 153
10. Heintz Bret H., Wallace Robert E., Hevezi James M., Comparison or I- 125 sources used for permanent interstitial implants. Medical Physics, Vol 28, 4. April 2001, 671-682

11. Kaulich T, Lamprecht U, Paulsen F, Kahmann F, Maurer U, Henkel TO, Loeser W, Bichler K- H, Nüsslin F, Bamberg M. Physikalische Grundlagen und klinische Durchführung der interstitiellen Brachytherapie der Prostata mit Jod- 125. Strahlenther Onkol 2002; No. 10
12. Kaulich T, Lamprecht U, Paulsen F, Lorenz J, Maurer U, Loeser W, Bichler K-H, Nüsslin F, Bamberg M, Physikalisch- technische Qualitätssicherung und Strahlenschutz bei der Monotherapie der Prostata mit Jod-125- Seeds. Strahlenther Onkol 2002 No. 12: 667-675
13. Salembier C, Lavagnini P, Nickers P, Mangili P, Rijnders A, Polo A, Venselaar J, Hoskin P, on behalf of the Prostate group of GEC ESTRO. Tumour and target volumes in permanent prostate brachytherapy: A supplement to the ESTRO/ EAU/EORTC recommendations on prostate brachytherapy. Radiotherapy and Oncology 83 (2007): 3-10
14. Siebert F-A, Kohr P, Kovács G. The design and testing of a solid phantom for the verification of a commercial 3D seed reconstruction algorithm. Radiotherapy and Oncology 74 (2005): 169- 175
15. Siebert F-A, Kohr P, Kovács G. Comparison of the CT- and Radiography- Based Post- Implant Dosimetry for Transperineal I- 125- Prostate Brachytherapy Using Single Seeds and a Commercial Treatment- Planning Software. Strahlenther Onkol 2006 No. 2: 96- 101
16. Stock RG, Stone NN, Wesson MF, DeWyngaert JK. A modified technique allowing interactive ultrasound- guided three- dimensional transperineal prostate implantation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995; 32: 219- 25
17. Wallner K, Merrick G, True L, Sutlief S, Cavanagh W, Butler W. <sup>125</sup>I Versus <sup>103</sup>Pd For Low- Risk Prostate Cancer: Preliminary PSA Outcomes From A Prospective Randomized Multicenter Trial. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. Vol. 57 No. 5: 1297- 1303, 2003
18. Waterman F, Dicker A. Probability Of Late Rectal Morbidity In <sup>125</sup>I Prostate Brachytherapy. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 55 No. 2: 342-353, 2003
19. Zackrisson B, Hugosson J, Aus G, Transrectal ultrasound anatomy of the prostate and seminal vesicles in healthy men: Scand. J Urol Nephrol 2000; 34; 175-180

## **Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. rer. nat. F.-A. Siebert für die Überlassung der Fragestellung, die Bereitstellung des Arbeitsplatzes und des Materials sowie für seinen unterstützenden Rat bei der Fertigstellung der Dissertation.

## **Lebenslauf**

### **Angaben zur Person**

Name:	Maren Kleine, geb. Tiesler
Geburtsdatum:	18.09.1979
Geburtsort:	Hagen/Westfalen
Familienstand:	verheiratet mit Dr. med. Carl Christian Kleine
Staatsangehörigkeit:	deutsch
Eltern:	Wolfgang Tiesler Monika Plate-Tiesler

### **Schulbildung**

1986-1987	Grundschule Lenningskampschule, Schwerte
1987-1990	Grundschule Vinkenbergr, Herdecke
1990-1999	Friedrich-Harkort-Schule, Gymnasium Herdecke
05/1999	Erlangung der Allgemeinen Hochschulreife

### **Studium**

04/2000-12/2006	Studium der Zahnmedizin, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
03/2001	Naturwissenschaftliche Vorprüfung
03/2003	Physikum
12/2006	Staatsexamen und Approbation

Bremen, den 10.01.2011